

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **SIGNIFOR**[®]

(Injection de pasiréotide)

0,3 mg / ml, 0,6 mg / ml et 0,9 mg / ml
de pasiréotide (sous forme de diaspartate de pasiréotide)

PASIRÉOTIDE ANALOGUE SYNTHÉTIQUE DE LA SOMATOSTATINE

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

Date de préparation :
23 septembre 2013

N° de contrôle : 234503

Date de révision :
8 juillet 2020

Pr SIGNIFOR est une marque déposée

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
STOCKAGE ET STABILITÉ	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

Pr **SIGNIFOR®**

(Injection de pasiréotide)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
sous-cutanée (sc)	Chaque ampoule de 1 mL contient : SIGNIFOR 0,3 mg - 0,3 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate). SIGNIFOR 0,6 mg - 0,6 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate). SIGNIFOR 0,9 mg - 0,9 mg de pasiréotide (sous forme de diaspartate).	Mannitol, hydroxyde de sodium, acide tartrique, eau pour préparations injectables <i>Pour obtenir une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SIGNIFOR (pasiréotide) est indiqué pour :

- Traitement des patients adultes atteints de la maladie de Cushing pour qui la chirurgie n'est pas une option ou elle a échoué, tant et aussi longtemps que le bénéfice clinique ou la normalisation du cortisol libre urinaire (CLU) (ou une diminution >50 % du CLU) sont dérivés.

SIGNIFOR doit être prescrit et supervisé par un médecin qualifié. Pour recevoir le SIGNIFOR, le patient doit être inscrit au programme d'accès de SIGNIFOR.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les données sur les patients âgés de plus de 65 ans atteints de la maladie de Cushing sont trop limitées pour déterminer si elles répondent différemment des sujets plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Le SIGNIFOR (pasiréotide) est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C).
- Les patients atteints de diabète non contrôlé (≥ 8 % HbA1c), malgré un traitement antidiabétique.
- Les patients présentant les affections cardiovasculaires suivantes :
 - Insuffisance cardiaque de classe III à IV de la NYHA
 - Choc cardiogène
 - Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré, bloc sino-auriculaire ou maladie du sinus (sauf si le patient possède un cardiostimulateur en état de marche)
 - Bradycardie sévère
 - Syndrome du QT long congénital ou intervalle QTc de base ≥ 500 ms
- Les patients qui présentent une hypersensibilité au pasiréotide ou à tout ingrédient de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. *Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.***

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'HÉPATOTOXICITÉ :

- Des élévations des aminotransférases hépatiques sont fréquemment observées avec le pasiréotide (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES**).
- 4 cas (3 volontaires en bonne santé et 1 patient atteint de la maladie de Cushing) qui répondaient aux critères biochimiques de la loi de Hy ont été signalés dans les essais cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES**).

RISQUE D'ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES (EI) CARDIOVASCULAIRES (CV) :

- Le pasiréotide peut provoquer une bradycardie et un bloc auriculo-ventriculaire (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; RÉACTIONS INDÉSIRABLES; MODE D 'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
- Il a été démontré que le pasiréotide prolonge l'intervalle QTc sur l'ECG (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; MODE D 'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

RISQUE D'HYPERGLYCÉMIE :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Des modifications fréquentes et significatives de la glycémie ont été observées chez des volontaires en bonne santé et des patients atteints de la maladie de Cushing traités au pasiréotide (voir EFFETS INDÉSIRABLES; ESSAIS CLINIQUES). |
|---|

Cardiovasculaire

Bradycardie et prolongation de l'intervalle PR : Le pasiréotide entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et une prolongation de l'intervalle PR (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Électrophysiologie cardiaque**). Une surveillance attentive des patients présentant une fréquence cardiaque basse au départ (< 60 battements par minute), des antécédents de syncope ou d'arythmie, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive est recommandée. Les médicaments concomitants qui diminuent la fréquence cardiaque, prolongent l'intervalle PR et / ou QTc doivent être évités dans la mesure du possible pendant le traitement au le SIGNIFOR (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Prolongation du QTc : Prolongation du QTc : le pasiréotide est associé à une prolongation du QTc (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Électrophysiologie cardiaque**). Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le SIGNIFOR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque significatif de développement d'une prolongation de l'intervalle QT, y compris, mais sans s'y limiter, les éléments suivants :

- Prolongation du QTc au départ ou antécédents familiaux de mort cardiaque subite à < 50 ans
- avec une maladie cardiaque non contrôlée ou significative, y compris un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie ventriculaire gauche, une cardiomyopathie, une angine de poitrine instable ou une bradycardie cliniquement significative, des antécédents d'arythmies importantes ou tout autre facteur de risque de torsades de pointes
- prise d'autres substances connues pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT, y compris des médicaments anti-arythmiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- diabète sucré, en particulier avec une neuropathie autonome
- avec hypokaliémie, hypocalcémie et / ou hypomagnésémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal**)

Le sexe féminin et l'âge de 65 ans ou plus sont des facteurs de risque de torsade de pointes. Un contrôle visant à détecter tout effet sur l'intervalle QTc est conseillé. Un ECG de base est recommandé avant de commencer le traitement au SIGNIFOR et tel qu'indiqué cliniquement.

Les médicaments concomitants qui provoquent une prolongation de l'intervalle QTc doivent être évités pendant le traitement au SIGNIFOR (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Lorsque des médicaments qui prolongent l'intervalle QTc sont prescrits, les professionnels de la santé doivent tenir compte de la nature et des implications des modifications de l'ECG, des maladies et troubles sous-jacents considérés comme représentant des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses démontrées et prévues, des symptômes évocateurs d'arythmie, de la stratégies de gestion des risques et des autres renseignements pertinents à l'utilisation du

médicament en consultation avec le patient.

Endocrine et métabolisme

Hypocortisolisme

Le traitement au SIGNIFOR mène à une suppression rapide de la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) chez les patients atteints de la maladie de Cushing, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations de cortisol en circulation et potentiellement un hypocortisolisme / hypoadrénalisme transitoire. Des cas d'hypocortisolisme ont été rapportés dans l'étude de phase III chez des patients atteints de la maladie de Cushing (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), généralement au cours des deux premiers mois de traitement. À l'exception d'un cas dans lequel le traitement a été interrompu, tous les autres cas étaient gérables en réduisant la dose de SIGNIFOR et / ou en ajoutant une corticothérapie à court terme à faible dose.

Il est donc nécessaire de surveiller et d'informer les patients sur les signes et les symptômes associés à l'hypocortisolisme (par ex., faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyponatrémie ou hypoglycémie). En cas d'hypocortisolisme documenté, un traitement de substitution temporaire par stéroïde exogène (hydrocortisone, glucocorticoïde) et/ou une réduction de la dose ou l'interruption du traitement au Signifor peuvent s'avérer nécessaires.

Métabolisme du glucose

Dans l'essai pivot, une augmentation moyenne de l'HbA1c d'environ 1,5 % par rapport à la valeur initiale s'est produite tôt pendant le traitement et s'est poursuivie pendant toute la durée de l'essai. Parmi les patients ayant une HbA1c normale ($\leq 6\%$) au départ, 62 % sont devenus soit pré-diabétiques soit diabétiques au 6^{ème} mois. L'effet de SIGNIFOR sur l'hyperglycémie était à la fois dose-dépendant et plus élevé chez les patients présentant des conditions pré-diabétiques ou un diabète sucré établi et contrôlé au départ. Au cours de l'essai, l'utilisation d'agents antihyperglycémiant est passée 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 sulfonamides et de 15,4 % à 43 % pour la metformine. Les patients atteints de diabète non contrôlé ($\geq 8\%$ d'HbA1c) ont été exclus de l'essai (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une fois le traitement au SIGNIFOR initié, une surveillance de la glycémie doit être effectuée chaque semaine pendant les deux à trois premiers mois et au moins une fois par mois après l'établissement d'une dose stable de SIGNIFOR. La surveillance hebdomadaire doit être reprise pendant deux à trois mois après une augmentation de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire**). Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste, malgré une prise en charge médicale appropriée, la dose de SIGNIFOR doit être réduite ou arrêtée.

Il y a eu des cas d'acidocétose post-commercialisation chez des patients prenant le SIGNIFOR, y compris chez des patients sans antécédents de diabète ou sans autres facteurs de risque sous-jacents. Dans certains cas, des facteurs prédisposant à l'acidocétose, comme les maladies aiguës, les infections, les troubles pancréatiques (par ex., les tumeurs malignes du pancréas ou la chirurgie pancréatique) et l'abus d'alcool étaient présents. Les patients présentant des signes et des symptômes compatibles à une acidose métabolique sévère doivent être évalués pour une

acidocétose indépendamment des antécédents de diabète, et le traitement au SIGNIFOR doit être arrêté avec une surveillance étroite du patient.

Le SIGNIFOR ne doit pas être administré aux patients atteints de la maladie de Cushing dont le contrôle glycémique est faible (comme défini par des valeurs d'HbA1c ≥ 8 % pendant le traitement antidiabétique), car ils peuvent présenter un risque plus élevé de développement d'une hyperglycémie sévère et des complications associées (par ex. Acidocétose) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Hormones hypophysaires

Les patients atteints de la maladie de Cushing présentant une maladie persistante ou récurrente peuvent présenter une carence en une ou plusieurs hormones hypophysaires. L'activité pharmacologique du pasiréotide simulant celle de la somatostatine, un freinage des hormones hypophysaires autres que l'ACTH ne peut pas être exclu. Par conséquent, une surveillance de la fonction hypophysaire (par ex., TSH / T₄ libre, GH / IGF-1) avant l'initiation du traitement au SIGNIFOR et périodiquement pendant le traitement doit être effectuée selon les besoins cliniques.

Hématologique

L'innocuité de l'association de SIGNIFOR avec des anticoagulants n'a pas été établie. Les patients doivent être surveillés régulièrement pour détecter toute modification de leurs paramètres de coagulation et la dose d'anticoagulant doit être ajustée en conséquence (voir **Interactions médicamenteuses - Interactions médicament-médicament**).

Hépatique / biliaire / pancréatique

Hépatique

Dans l'essai pivot, les proportions de patients présentant des changements dans les paramètres de biochimie hépatobiliaire de normal à élevé étaient : 30,8 % pour le GGT, 24,4 % pour l'ASAT, 32,1 % pour l'ALAT et 3,2 % pour la bilirubine totale. Huit patients atteints de la maladie de Cushing (5,1 %) avaient des élévations d'ALAT ou d'ASAT > 3x la limite normale supérieure (LNS). Des élévations simultanées d'ALAT ou d'ASAT > 3x LNS et de bilirubine totale ≥ 2 xLNS, répondant à la définition de la loi de Hy, ont été signalées dans les 4 à 10 jours suivant le début du traitement au SIGNIFOR chez 3 volontaires en bonne santé et un patient atteint de la maladie de Cushing (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les cas ont présenté des effets de façon précoce et le patient atteint de la maladie de Cushing a développé une jaunisse. Les élévations des tests hépatiques ont disparu à l'arrêt du traitement au SIGNIFOR.

Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée avant le traitement au pasiréotide, une fois par semaine pendant un mois, toutes les deux semaines pendant 3 mois et tous les 3 mois après le traitement. Une surveillance étroite doit être reprise avec toute augmentation de dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire**).

Les patients qui développent des niveaux accrus de transaminases doivent être surveillés de près.

Si les élévations d'ALAT sont supérieures à 5 fois la LSN ou si des élévations d'ALAT ou d'ASAT supérieures à 3 x LSN surviennent simultanément avec des élévations de bilirubine supérieures à

2 x LSN, ou si le patient développe une jaunisse ou d'autres signes suggérant une insuffisance hépatique cliniquement significative, arrêtez le traitement au SIGNIFOR et recherchez la cause probable des conclusions. Si les élévations d'ALAT dépassent 3 fois la LSN, mais sont inférieures à 5 fois la LSN, répétez le test dans les 48 heures. Si les valeurs sont confirmées en dessous de 5 fois la limite supérieure de la normale, continuez la surveillance toutes les 48 heures. Si les valeurs dépassent cinq fois la LSN, interrompre le traitement au SIGNIFOR. Après l'arrêt du traitement au pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la disparition des problèmes. Le traitement ne doit pas être repris. Les médicaments concomitants à potentiel hépatotoxique doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement au SIGNIFOR.

Pancréatique

Des élévations de la lipase et de l'amylase ont été observées chez des patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Vingt et un (13 %) patients ont signalé des événements indésirables liés à la pancréatite. Les élévations étaient réversibles pendant la poursuite du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire**). Les élévations de la lipase et de l'amylase étaient plus prononcées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS -Rénal**).

Biliaire

La cholélithiase (calculs biliaires) a été fréquemment rapportée dans les études cliniques avec le pasiréotide (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il y a eu des cas de cholélithiase après commercialisation chez des patients prenant le SIGNIFOR, entraînant de graves complications, notamment une cholécystite et une cholangite, qui ont parfois nécessité une cholécystectomie.

Il est donc recommandé de pratiquer un examen échographique de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement au SIGNIFOR et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités au SIGNIFOR, la présence de calculs biliaires est généralement asymptomatique; les lithiases symptomatiques doivent être prises en charge selon la pratique clinique. Si des complications de la lithiase biliaire sont suspectées, arrêtez le SIGNIFOR et traitez de manière appropriée.

Rénal

L'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de SIGNIFOR et les électrolytes doivent être surveillés périodiquement pendant le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire**). La prudence est requise chez les patients dans des conditions pouvant entraîner des déséquilibres électrolytiques (par ex., diarrhée, utilisation de diurétiques).

L'utilisation de SIGNIFOR avec des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolyte doit être évitée. De tels médicaments comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants : boucle, thiazide et diurétiques apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose.

Dans une étude clinique de dose unique de pasiréotide sc, 900 µg, des augmentations de grade 3 et de grade 4 de l'amylase, de la lipase et de l'acide urique et des diminutions de l'hémoglobine de grade 3 ont été observées chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère et une IRT. Le SIGNIFOR doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'IRT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire**,

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Fonction sexuelle / reproduction

Une réduction ou une normalisation des taux sériques de cortisol chez les patientes atteintes de la maladie de Cushing traitées au SIGNIFOR pourrait potentiellement restaurer la fertilité. On doit conseiller aux patientes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate pendant le traitement au SIGNIFOR (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières**). Des études chez le rat avec le pasiréotide par voie sc ont montré des effets sur les paramètres de reproduction chez les femmes (voir **TOXICOLOGIE**). La pertinence clinique de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Populations particulières

Les femmes en âge de procréer et les mesures contraceptives : Des études chez l'animal ont montré que le pasiréotide est nocif pour le fœtus en développement. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement au SIGNIFOR et doivent également être informées que le traitement au SIGNIFOR pourrait potentiellement restaurer la fertilité.

Femmes enceintes : Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont révélé une toxicité pour la reproduction. Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent : Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si le pasiréotide est excrété dans le lait humain. Les données disponibles chez le rat sous pasiréotide par voie sc ont montré une excrétion du pasiréotide dans le lait (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique non clinique**). Le risque d'exposition du nourrisson allaité ne peut pas être exclu.

Pédiatrie (< 18 ans) : Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données sur l'utilisation de SIGNIFOR chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. Les essais cliniques menés avec SIGNIFOR n'ont pas inclus suffisamment de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Le SIGNIFOR doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'IRT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique : Le SIGNIFOR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B ou C).

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients doivent être évalués pour la réponse au traitement (normalisation ou diminution > 50 % des niveaux de cortisol libre urinaire [CLU] et / ou amélioration des signes ou symptômes de la maladie) et doivent continuer à recevoir un traitement au SIGNIFOR tant et aussi longtemps qu'un avantage en résulte. La réduction maximale du cortisol libre urinaire est généralement observée après deux mois de traitement. Les patients qui ne présentent aucun bénéfice clinique reliés au traitement au SIGNIFOR doivent envisager d'arrêter le traitement, car les études ont démontré que les non-répondeurs ne présentent généralement pas d'amélioration pas après cette période.

Hypocortisolisme : Il est nécessaire de surveiller et d'informer les patients sur les signes et les symptômes associés à l'hypocortisolisme (par ex., faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyponatrémie, hypoglycémie).

Chimie du foie : Une surveillance de la chimie du foie est recommandée avant le traitement au SIGNIFOR (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Au début du traitement, la chimie du foie doit être surveillée une fois par semaine pendant un mois, toutes les deux semaines pendant 3 mois et tous les 3 mois par la suite. Quatre cas répondant aux critères biochimiques de la loi de Hy ont été signalés dans les 4 à 10 jours suivant le début du traitement au SIGNIFOR. Une surveillance de près de la fonction hépatique doit être reprise avec toute augmentation de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique / biliaire / pancréatique**).

Électrocardiogrammes : Un ECG de base est recommandé avant le début du traitement au SIGNIFOR (voir **CONTRE-INDICATIONS**), suivi d'une surveillance ECG périodique pendant le traitement, selon les indications cliniques, pour les effets sur l'intervalle QTc, la fréquence cardiaque et la conduction AV (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire**).

Électrolytes : L'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de SIGNIFOR et les électrolytes doivent être surveillés périodiquement pendant le traitement.

Statut glycémique : Le statut glycémique (glycémie à jeun / hémoglobine A1c [FPG / HbA1c]) doit être évalué avant de commencer le traitement au pasiréotide. La surveillance de la glycémie doit être effectuée une fois par semaine pendant les deux à trois premiers mois et au moins une fois par mois après l'établissement d'une dose stable de SIGNIFOR. La surveillance hebdomadaire de la glycémie doit être reprise pendant deux à trois mois après une augmentation de dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Endocrinien et métabolisme, Métabolisme du glucose**).

Lipase : La lipase doit être surveillée avant le début du traitement au SIGNIFOR et périodiquement pendant le traitement, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'IRT.

Examen échographique de la vésicule biliaire : Un examen échographique de la vésicule biliaire avant et à des intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement au SIGNIFOR est recommandé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Hépatique / biliaire / pancréatique, vésicule biliaire et événements connexes**).

Fonction hypophysaire : Une surveillance de la fonction hypophysaire (par ex., TSH / T₄ libre, GH / IGF-1) avant l'initiation du traitement au SIGNIFOR et périodiquement pendant le traitement doit être effectuée selon les besoins cliniques.

Cyclosporine : Le taux de cyclosporine doit être surveillé pour maintenir les niveaux thérapeutiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

Hématologique : Une surveillance des paramètres de la coagulation doit être effectuée chez les patients traités en concomitance par SIGNIFOR et des anticoagulants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - INTERACTIONS Hématologiques et MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Dans l'étude pivot, des effets indésirables (EIM) ayant conduit à l'arrêt de l'étude ont été rapportés chez 28 (17,3 %) patients. Les plus courants étaient liés à l'hyperglycémie [10 (6 %)], à l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase [5 (3,1 %)], au diabète sucré [4 (2,5 %)] et à la diarrhée [3 (1,9 %)]. Les effets indésirables les plus courants nécessitant une intervention clinique (ajustement / interruption de la dose ou nécessitant un traitement supplémentaire) étaient les effets indésirables métaboliques / nutritionnels liés à l'hyperglycémie, liés à l'IG (douleurs abdominales, diarrhée, nausées), l'insuffisance surrénale et la cholélithiase.

Les effets indésirables les plus courants (incidence ≥ 10 %) étaient la diarrhée, les nausées, les douleurs abdominales, la lithiase biliaire, l'hyperglycémie, le diabète sucré, la fatigue et l'augmentation de l'hémoglobine glycosylée. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 11,7 % des patients. Les effets indésirables graves (incidence ≥ 1 % chez tous les patients) incluaient une lithiase biliaire, un diabète sucré et une hyperglycémie qui ont été signalés chez 4 patients (2,5 %), chacun, et une insuffisance surrénale signalée chez 2 (1,2 %) patients.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

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

détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables signalés, avec une fréquence globale supérieure ou égale à 1 % sont présentés dans le tableau 1 par groupe de dose randomisée.

Tableau 1 - Effets indésirables du médicament avec une fréquence globale supérieure ou égale à 1 % dans l'étude de phase III chez les patients atteints de la maladie de Cushing

Classe d'organes du système primaire	Pasiréotide 600 ug bid	Pasiréotide 900 ug bid	Global
Terme préféré	N=82	N=80	N=162
	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles cardiaques			
Bradycardie sinusale	6 (7,3)	1 (1,3)	7 (4,3)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			
Vertige	1 (1,2)	3 (3,8)	4 (2,5)
Troubles endocriniens			
Insuffisance surrénale	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)
Affections oculaires			
Vision trouble	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	46 (56,1)	43 (53,8)	89 (54,9)
Nausées	33 (40,2)	43 (53,8)	76 (46,9)
Douleurs abdominales	14 (17,1)	19 (23,8)	33 (20,4)
Vomissements	2 (2,4)	8 (10,0)	10 (6,2)
Douleurs abdominales hautes	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)
Flatulence	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 au site d'administration			
Réaction au site d'injection*	13 (15,9)	13 (16,3)	26 (16,0)
Fatigue	7 (8,5)	12 (15,0)	19 (11,7)

Classe d'organes du système primaire	Pasiréotide 600 ug bid	Pasiréotide 900 ug bid	Global
Terme préféré	N=82	N=80	N=162
	n (%)	n (%)	n (%)
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)
Troubles hépatobiliaires			
Cholélithiase	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 liées aux procédures			
Nausées liées aux procédures	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (1,9)
Contusion	0 (0,0)	2 (2,5)	2 (1,2)
Investigations			
Augmentation de l'hémoglobine glyquée	10 (12,2)	7 (8,8)	17 (10,5)
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	8 (9,8)	7 (8,8)	15 (9,3)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	9 (11,0)	5 (6,3)	14 (8,6)
Augmentation de la lipase	7 (8,5)	5 (6,3)	12 (7,4)
Augmentation de la glycémie	6 (7,3)	3 (3,8)	9 (5,6)
Aspartate aminotransférase augmentée	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)
Clairance de créatinine diminuée	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
Prolongation de l'intervalle QT	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
Perte de poids	1 (1,2)	5 (6,3)	6 (3,7)
Insuline sanguine diminuée	1 (1,2)	4 (5,0)	5 (3,1)
Augmentation de la créatinine sanguine	2 (2,4)	2 (2,5)	4 (2,5)
Augmentation de l'Amylasémie	4 (4,9)	0 (0,0)	4 (2,5)
Augmentation de l'urémie	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (1,9)
Vitamine B12 diminuée	2 (2,4)	1 (1,3)	3 (1,9)
Augmentation du Temps de Thromboplastine Partielle	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Augmentation de la phosphatase alcaline sérique	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Augmentation de la cholestérolémie	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Cortisol libre urinaire diminué	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Augmentation de la lipoprotéine de faible densité	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,2)
Augmentation du temps de prothrombine	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 sucré	13 (15,9)	16 (20,0)	29 (17,9)
Diabète sucré de type 2	10 (12,2)	5 (6,3)	15 (9,3)
Baisse d'appétit	6 (7,3)	7 (8,8)	13 (8,0)
Hypoglycémie	6 (7,3)	0 (0,0)	6 (3,7)
Trouble de la tolérance 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)

Classe d'organes du système primaire	Pasiréotide 600 ug bid	Pasiréotide 900 ug bid	Global
Terme préféré	N=82	N=80	N=162
	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles musculo-squelettiques 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)
Troubles du système nerveux			
Céphalée	5 (6,1)	7 (8,8)	12 (7,4)
Vertiges	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
Dysgueusie	3 (3,7)	3 (3,8)	6 (3,7)
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)
Tremblements	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Troubles rénaux et urinaires			
Polyurie	1 (1,2)	1 (1,3)	2 (1,2)
Affection de la peau et des tissus sous-cutanés			
Alopécie	4 (4,9)	5 (6,3)	9 (5,6)
Exfoliation cutanée	5 (6,1)	3 (3,8)	8 (4,9)
Prurit	4 (4,9)	4 (5,0)	8 (4,9)
Peau sèche	3 (3,7)	2 (2,5)	5 (3,1)
Hyperhidrose	1 (1,2)	2 (2,5)	3 (1,9)
Éruption	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 vasomotrices	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)

* « Réaction au site d'injection » comprend les termes préférés 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, éruption au site d'injection, réaction au site d'injection, gonflement au site d'injection, urticaire au site d'injection, réaction post-injection immédiate.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables survenus à une fréquence inférieure à 1 % (chaque effet indésirable ci-dessous représente 1 occurrence chez un patient (0,6 %)) étaient :

Troubles sanguins et lymphatiques : Lymphocytose, anémie

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

Troubles endocriniens : Hypothyroïdie, syndrome de Cushing hypophyso-dépendant

Troubles gastro-intestinaux : Reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, polype intestinal, hémorragie intra-abdominale, vomissements, hypersécrétion salivaire, stomatite, perte de dents

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

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

Infections et infestations : Pharyngite, pharyngotonsillite, rhinite, teigne versicolore, amygdalite

Blessures, intoxications et complications liées aux procédures : Chutes, étourdissements liés aux procédures, céphalées liées aux procédures

Investigations : Cortisol sanguin diminué, immunoglobulines sanguines E augmentées, insuline sanguine augmentée, triglycérides sanguins augmentés, clairance rénale de la créatinine augmentée, amplitude de l'électrocardiogramme des ondes T diminuée, corticotrophine sanguine augmentée, enzyme hépatique augmentée, rapport normalisé international augmenté, test de la fonction hépatique anormal, sans thyroxine diminution, échographie des voies biliaires anormale

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Dyslipidémie, rétention hydrique, intolérance alimentaire, lipomatose, carence en complexe de vitamine B

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Contracture musculaire, spasmes musculaires, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur aux extrémités

Troubles du système nerveux : Étourdissements posturaux, paresthésie, présyncope, troubles sensoriels

Affections psychiatriques : Anxiété, troubles de l'humeur

Troubles rénaux et urinaires : Miction impérieuse, nycturie, pollakiurie, insuffisance rénale

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

Troubles vasculaires : Bouffées de chaleur

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Enzymes hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez des sujets en bonne santé et des patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Huit patients (5,1 %) présentaient des élévations d'ALAT ou d'ASAT > 3xLSN. Quatre cas d'élévations concomitantes de l'ALAT à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN ont été observés. Tous les cas d'élévations concomitantes

ont été identifiés au cours des dix jours suivant l'initiation du traitement au SIGNIFOR. Les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs de base après l'arrêt du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et test de laboratoire**).

Enzymes pancréatiques

Sur la base des déclarations d'événements indésirables chez les patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques, des élévations ont été observées dans la lipase et l'amylase (7,5 % et 2,5 % respectivement). Toutes les élévations de l'amylase étaient de faible grade selon les Common Terminology Criteria for Adverse Events (critères communs de terminologie pour les réactions indésirables) v3.0) (CTC); sur 12 patients ayant présenté une augmentation de lipase, 3 d'entre eux avaient des élévations > 2,0 et < 5,0 x LSN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS- Surveillance et test de laboratoire**).

Trouble du métabolisme du glucose

L'élévation de la glycémie à jeun a été l'anomalie biologique de grade 3 selon les CTC la plus fréquente (23,2 % des patients) dans l'étude de phase III menée chez des patients atteints de la maladie de Cushing. Une anomalie de la glycémie à jeun nouvellement survenue ou s'aggravant en laboratoire a été trouvée chez 112 des 155 patients évaluables (72,2 %).

Les augmentations moyennes de l'HbA1c étaient moins prononcées chez les patients présentant une glycémie normale à l'entrée dans l'étude par rapport aux patients pré-diabétiques ou aux patients diabétiques (tableau 2).

Tableau 2 Variations de l'HbA1c moyenne (± intervalle) au 6ème mois en fonction de l'état glycémique à l'entrée dans l'étude

Statut glycémique à l'entrée dans l'étude (n = nombre total de patients)	<u>600 ug deux fois par jour</u>		<u>900 ug deux fois par jour</u>	
	Base de Référence	Mois 6	Base de Référence	Mois 6
Patients normoglycémiques (n = 62)	5,29 (4,6-5,6)	6,50 (5,2-7,8)	5,22 (4,7-5,6)	6,75 (5,4-9,6)
Patients pré-diabétiques (n = 38)	5,77 (5,0-6,3)	7,45 (5,8-11,1)	5,71 (4,7-6,2)	7,13 (5,9-8,0)
Patients diabétiques (n = 54)	6,50 (4,9-8,2)	7,95 (5,4-12,4)	6,42 (5,0-9,1)	8,30 (6,5-10,9)

Les taux moyens de glucose plasmatique à jeun (FPG) ont généralement augmenté au cours du premier mois de traitement et se sont principalement stabilisés avec l'ajout d'un traitement antidiabétique au cours des mois suivants. Les patients avec une HbA1c initiale ≥ 7 % ou qui prenaient des médicaments antidiabétiques avant la randomisation avaient tendance à avoir des changements moyens plus élevés de la glycémie à jeun et de l'HbA1c par rapport aux autres patients. Après l'arrêt de SIGNIFOR, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA1c ont généralement diminué sur un mois, mais sont restées supérieures aux valeurs de base. Les des

données de suivi à long terme ne sont pas disponibles. Des effets indésirables d'hyperglycémie et de diabète sucré ont entraîné la sortie de l'étude de respectivement 5 (3,1 %) et 4 (2,5 %) patients. Un cas de cétose et un cas d'acidocétose ont été rapportés lors de l'usage de SIGNIFOR.

Une surveillance de la glycémie chez les patients est nécessaire avant et pendant le traitement au SIGNIFOR (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience post-commercialisation de SIGNIFOR. Ces effets secondaires étaient signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidocétose diabétique.

Troubles hépatobiliaires : Cholangite

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

La prudence est requise lors de la co-administration de SIGNIFOR avec des médicaments connus pour leur potentiel hépatotoxique, ou avec des médicaments anti-arythmiques et d'autres médicaments susceptibles de prolonger l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les médicaments qui peuvent perturber les niveaux d'électrolyte doivent être évités pendant l'utilisation de SIGNIFOR.

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

- Un substrat du transporteur d'efflux BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) ni des transporteurs d'influx OCT1 (transporteur de cations organiques 1) et OATP (polypeptide transportant des anions organiques) 1B1, 1B3 ou 2B1;
- Un inhibiteur de l'UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1), un transporteur d'influx OAT1 ou OAT3, OATP 1B1 ou 1B3 et OCT1 ou OCT2, un transporteur d'efflux P-gp, BCRP, MRP2 (protéine de résistance multi-médicamenteuse 2) ou BSEP (pompe d'exportation des sels biliaires).

Interactions médicament-médicament

Généralités : Les listes ci-dessous de médicaments susceptibles d'interagir ne sont pas exhaustives. Les sources d'information actuelles doivent être consultées pour les médicaments nouvellement approuvés qui prolongent l'intervalle QTc, diminuent la fréquence cardiaque, prolongent l'intervalle PR ou provoquent des troubles électrolytiques, ainsi que pour les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

Effets d'autres médicaments sur SIGNIFOR

Médicaments prolongeant l'intervalle QTc : L'utilisation concomitante de SIGNIFOR avec un autre médicament prolongeant l'intervalle QTc doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaires et tests de surveillance et de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES; ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Électrophysiologie cardiaque**). Parmi les médicaments qui ont été associés à une prolongation de l'intervalle QT et/ou à une torsade de pointes figurent entre autres les produits dans la liste qui suit. Les classes chimiques/pharmacologiques sont indiquées si certains, mais pas nécessairement la totalité des membres de la classe ont été mis en cause dans l'prolongation de l'intervalle QT ou la torsade de pointes :

- Antiarythmiques de classe IA, III et IC
- Antipsychotiques
- Antidépresseurs
- Opioïdes
- Antibiotiques de la famille des macrolides et analogues
- Antibiotiques à la quinolone
- Antipaludiques
- Antifongiques azolés
- Antagonistes des récepteurs de la dopamine
- Antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5-HT₃)
- Inhibiteurs de la tyrosine kinase
- Inhibiteurs d'histone désacétylase
- Agonistes des récepteurs bêta-2 adrénergiques.

Médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et / ou prolongent l'intervalle PR : SIGNIFOR entraîne une diminution de la fréquence cardiaque et une augmentation de l'intervalle PR (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaires et tests de surveillance et de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES - Électrocardiographie; ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Électrophysiologie cardiaque**). L'utilisation concomitante de SIGNIFOR avec d'autres médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque et / ou prolongeant l'intervalle PR, y compris, mais sans s'y limiter, les antiarythmiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glycosides digitaliques, les agonistes des récepteurs alpha₂-adrénergiques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs du récepteur de sphingosine 1 phosphate et les inhibiteurs de la protéase du VIH doivent être évités.

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

L'influence d'un inhibiteur de la P-gp sur la pharmacocinétique du pasiréotide sous-cutané (600 µg, dose unique) a été testée dans une étude d'interaction médicamenteuse avec la co-administration de la formulation à libération prolongée (SR) de vérapamil (240 mg, dose multiple) chez des volontaires en bonne santé. Aucun changement dans le taux d'absorption et d'élimination du pasiréotide ou dans l'étendue de l'exposition après l'administration concomitante de vérapamil à libération prolongée n'a été observé. Cependant, une neutropénie de grade 3, une lymphopénie

de grade 3, ainsi qu'une augmentation de la lipase et de la créatine phosphokinase (CPK) de grade 4 ont été observées chez certains sujets sur co-administration. L'administration concomitante de pasiréotide avec des inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, comme le vérapamil doit être évitée en raison du risque d'interactions pharmacodynamiques affectant la conduction auriculo-ventriculaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

Le potentiel d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp, comme le kétoconazole, la cyclosporine, la clarithromycine, d'augmenter les concentrations de pasiréotide est inconnu.

Effet de SIGNIFOR sur d'autres médicaments

L'utilisation de SIGNIFOR avec des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolyte doit être évitée. De tels médicaments comprennent, sans s'y limiter, les éléments suivants : boucle, thiazide et diurétiques apparentés; laxatifs et lavements; amphotéricine B; corticostéroïdes à forte dose.

Anticoagulants : L'innocuité de l'association de SIGNIFOR avec des anticoagulants n'a pas été établie. Les paramètres de coagulation doivent être surveillés régulièrement et la dose d'anticoagulant doit être révisée en conséquence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Anti-diabétiques / insuline : Des ajustements posologiques (diminution ou augmentation) de l'insuline et des produits anti-diabétiques peuvent être nécessaires lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec du pasiréotide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Bromocriptine : L'administration concomitante de SIGNIFOR et de bromocriptine peut augmenter les taux sanguins de bromocriptine. Une réduction de la dose de bromocriptine peut s'avérer nécessaire.

Cyclosporine : L'administration concomitante de cyclosporine et de SIGNIFOR peut diminuer la biodisponibilité relative de la cyclosporine. Par conséquent, envisagez de surveiller et d'ajuster la dose de cyclosporine pour maintenir les niveaux thérapeutiques.

Interactions avec le cytochrome P450/3A4 : Les analogues de la somatostatine peuvent avoir un effet indirect sur la diminution de la clairance métabolique des composés métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450), via la suppression de la sécrétion d'hormone de croissance. La possibilité que le pasiréotide puisse exercer un tel effet indirect ne peut être exclue sur la base des données disponibles. La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de pasiréotide avec des médicaments à faible indice thérapeutique et métabolisés principalement par le CYP3A4 (par ex., la quinidine).

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante

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

Interactions médicament-examens de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Le SIGNIFOR n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés d'être prudents lorsqu'ils conduisent des véhicules ou utilisent de machines s'ils ressentent une fatigue ou des maux de tête pendant le traitement au SIGNIFOR.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement de la posologie

La dose initiale recommandée de SIGNIFOR est de 0,6 mg en injection sous-cutanée deux fois par jour. Les patients doivent être évalués pour la réponse au traitement (normalisation ou diminution > 50 % des niveaux de cortisol libre urinaire [CLU] et / ou amélioration des signes ou symptômes de la maladie) et doivent continuer à recevoir un traitement au SIGNIFOR tant et aussi longtemps qu'un avantage en résulte. La réduction maximale du CLU est généralement observée après deux mois de traitement. Une augmentation de la dose à 0,9 mg peut être envisagée sur la base de la réponse au traitement, à condition que la dose de 0,6 mg soit bien tolérée par le patient. Pour les patients qui ne tirent aucun bénéfice clinique de SIGNIFOR après deux mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé. Une réduction de dose individualisée peut être envisagée pour les patients présentant une réponse stable.

La gestion des effets indésirables suspectés peut nécessiter une réduction de la dose de SIGNIFOR. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive par paliers de 0,3 mg. L'efficacité doit être surveillée de près, car les données sont limitées avec l'utilisation de la dose de 0,3 mg.

Avant le début du traitement au SIGNIFOR, les patients doivent subir les évaluations de base suivantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**):

- Glycémie à jeun
- Hémoglobine A1c
- Tests hépatiques
- Électrocardiogramme
- Échographie de la vésicule biliaire

Le SIGNIFOR est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète sucré non contrôlé (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Dans une étude clinique de dose unique de pasiréotide sc, 900 µg, des augmentations de grade 3 et de grade 4 de l'amylase, de la lipase et de l'acide urique et des diminutions de l'hémoglobine de grade 3 ont été observées chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère et une IRT. Le

SIGNIFOR doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'IRT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). Le SIGNIFOR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C) (voir **CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients pédiatriques (< 18 ans) :

Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Cushing (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières**).

Patients gériatriques (≥ 65 ans) :

Les données sur l'utilisation de SIGNIFOR chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. D'une façon générale, la sélection de la dose pour les patients âgés doit être prudente, reflétant la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'une autre thérapie médicamenteuse.

Dose oubliée

Si une dose de SIGNIFOR est oubliée, l'injection suivante doit être administrée au moment habituel. Les doses ne doivent pas être doublées pour compenser la dose oubliée.

Administration

SIGNIFOR doit être administré par voie sous-cutanée, en auto-injection par le patient. Le médecin ou un professionnel de santé doit apprendre au patient comment injecter le SIGNIFOR par voie sous-cutanée.

L'utilisation du même site pour deux injections consécutives n'est pas recommandée. L'injection ne doit pas être administrée sur un site présentant des signes d'inflammation ou d'irritation. Les sites préférables pour les injections sous-cutanées sont le haut des cuisses et l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille).

SURDOSAGE

Des doses allant jusqu'à 2,1 mg deux fois par jour ont été utilisées chez des volontaires sains présentant des effets indésirables, comme de la diarrhée et une prolongation de l'intervalle QT.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place, en fonction de l'état clinique du patient, jusqu'à la résolution des symptômes. Une surveillance par électrocardiogramme est recommandée.

Pour le traitement d'un surdosage suspecté de médicament, communiquez avec votre Centre

antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le pasiréotide est un nouvel analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptide cyclique. Le pasiréotide exerce son activité pharmacologique en se liant aux récepteurs de la somatostatine (SSTR). Cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine sont connus : SSTR 1, 2, 3, 4 et 5. Ces sous-types de récepteurs sont exprimés dans différents tissus dans les conditions physiologiques normales. Les cellules tumorales corticotrophes des patients atteints de la maladie de Cushing surexpriment fréquemment SSTR5 alors que les autres sous-types de récepteurs ne sont souvent pas exprimés ou sont exprimés à des niveaux inférieurs (SSTR1 et SSTR2). Le pasiréotide se lie avec une affinité élevée à quatre des cinq SSTR : SSTR5 > SSTR2 > SSTR3 > SSTR1. La liaison du pasiréotide au corticotroph SSTR dans les adénomes producteurs d'ACTH entraîne une inhibition de la sécrétion d'ACTH.

Pharmacodynamique

Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, en particulier dans les tumeurs neuroendocrines où les hormones sont excessivement sécrétées, y compris l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la maladie de Cushing.

Les études *In vitro* ont montré une surexpression des récepteurs SSTR5 par les cellules tumorales corticotropes chez les patients atteints de la maladie de Cushing, tandis que les autres sous-types de récepteurs ne sont pas exprimés ou sont exprimés à un niveau significativement plus faible. Le pasiréotide se lie à et active la SSTR des corticotrophes dans les adénomes produisant de l'ACTH entraînant une inhibition de la sécrétion d'ACTH. La forte affinité du pasiréotide pour quatre des cinq SSTR, en particulier pour SSTR5, fournit la base pour que le pasiréotide soit un traitement efficace pour les 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 d'évaluation ECG dédiées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire; RÉACTIONS INDÉSIRABLES; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

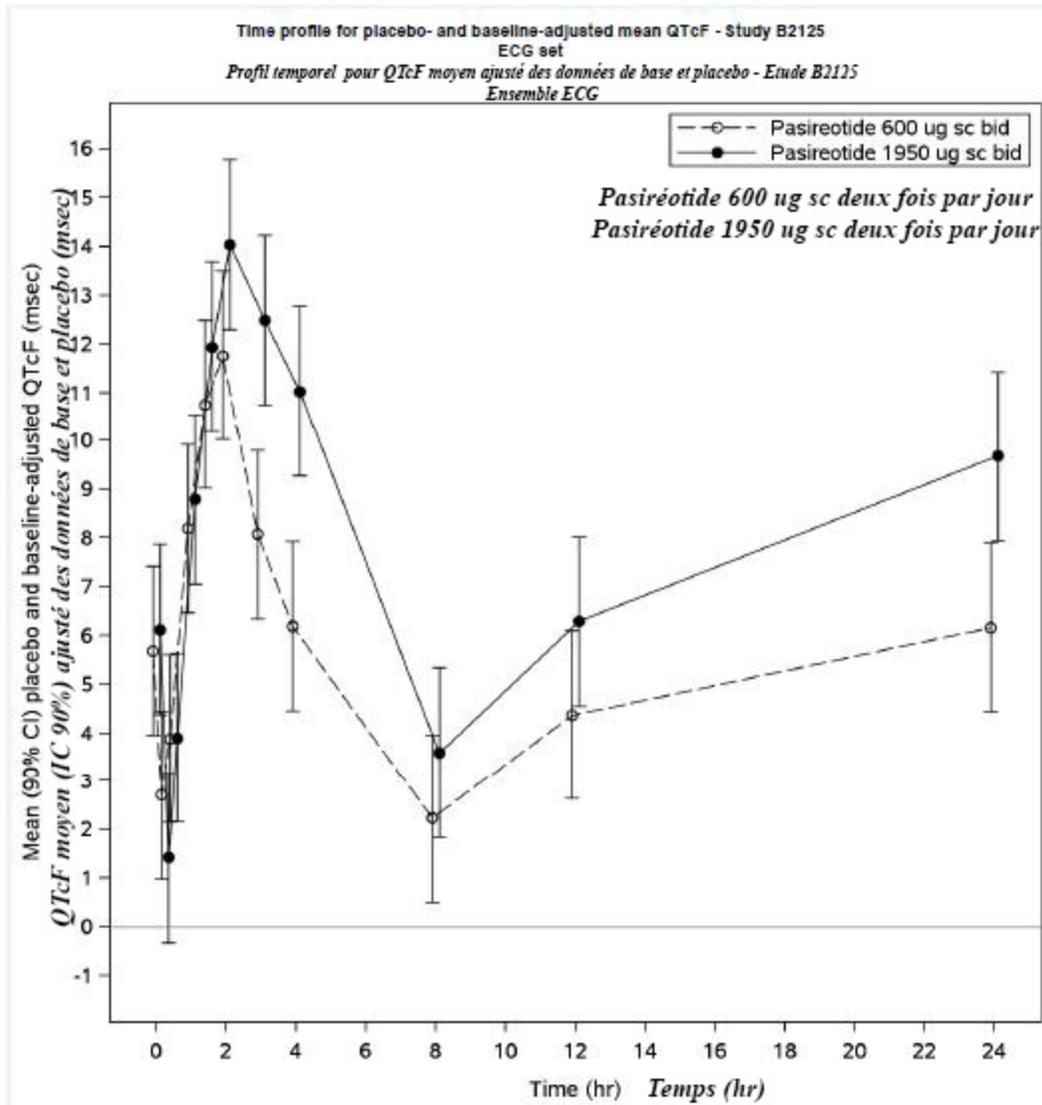
Étude d'ECG 1 : Dans la première étude d'ECG croisée randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, des volontaires en bonne santé (N = 77) ont reçu un traitement pendant 4 jours avec une dose suprathérapeutique de SIGNIFOR 1950 µg administrée deux fois par jour, suivie d'une dose matinale 1950 µg le jour 5. Les évaluations d'ECG ont été effectuées à 10 points temporels le jour 5. Le traitement au SIGNIFOR à 1950 µg a été associé à des diminutions statistiquement significatives de la fréquence cardiaque et à une prolongation de l'intervalle QT corrigé par Fridericia ($QTcF = QT/RR^{0.33}$) à tous les points temporels du jour 5. Les variations moyennes maximales ajustées au placebo par rapport à la valeur initiale ($\square \square QTcF$) sont survenues 2 h après l'administration et étaient de -12,6 bpm (IC 90 % -13,9, -11,3) pour la fréquence cardiaque et 17,5 ms (IC 90 % 15,5, 19,4) pour l'intervalle QTcF. Le traitement au SIGNIFOR à

1950 µg a également été associé à des augmentations statistiquement significatives de l'intervalle PR, avec une variation moyenne ajustée au placebo de 6,9 ms (IC 90 % 5,4, 8,5) à 4 h après l'administration.

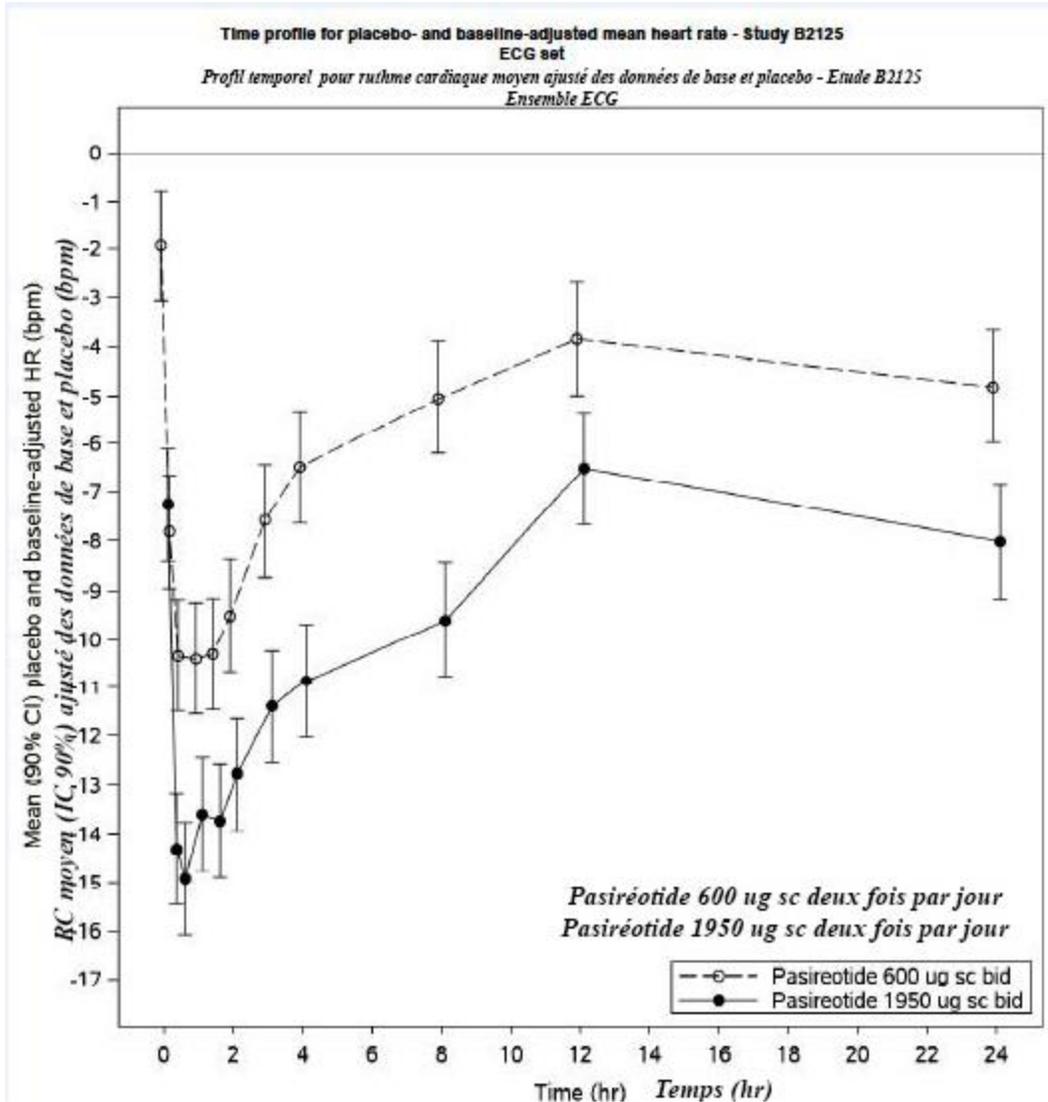
Étude d'ECG 2 : Dans une deuxième étude d'ECG croisée randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez des volontaires sains (N = 105), les sujets ont reçu un traitement pendant 4 jours avec une dose thérapeutique de SIGNIFOR 600 µg deux fois par jour et une dose suprathérapeutique de SIGNIFOR 1950 µg deux fois par jour, suivie de doses de 600 µg et de 1950 µg le matin au jour 5. Les évaluations d'ECG ont été effectuées à 11 points temporels le jour 5.

Dans les groupes de traitement de 600 µg et 1950 µg, le SIGNIFOR a été associé à une prolongation statistiquement significative du QTcF à tous les moments du jour 5. La variation moyenne maximale ajustée au placebo par rapport à la valeur initiale s'est produite 2 h après l'administration dans les deux groupes de traitement et était de 11,8 ms (IC à 90 % 10,0, 13,5) dans le groupe de traitement à 600 µg et de 14,0 ms (IC à 90 % 12,3, 15,8) dans le groupe 1950 µg.

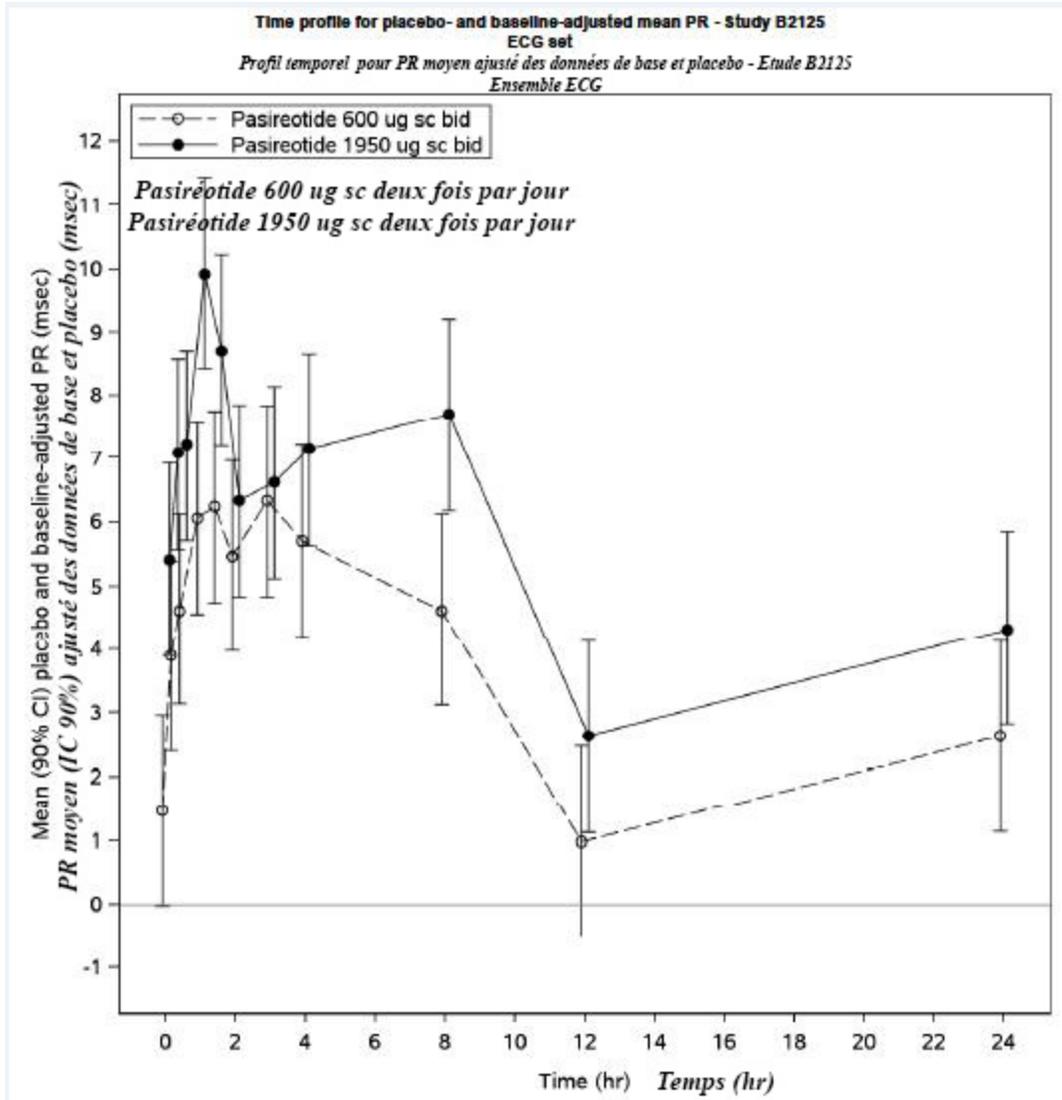
Le mécanisme de la prolongation observé de l'intervalle QT n'est pas connu.



Dans les groupes de traitement de 600 µg et 1950 µg, le SIGNIFOR a été associé à une prolongation statistiquement significative de la fréquence cardiaque à tous les moments du jour 5. La variation moyenne maximale ajustée au placebo par rapport à la valeur initiale était de -10,4 bpm (IC à 90 % -11,5, -9,2) 1 h après l'administration dans le groupe de traitement de 600 µg et de -14,9 bpm (IC à 90 % -16,1, -13,8) dans le groupe 1950 µg.



Une prolongation statistiquement significatif de l'intervalle PR s'est produit de 0,25 à 8 h après l'administration dans le groupe SIGNIFOR 600 µg et à tous les moments dans le groupe SIGNIFOR 1950 µg le jour 5. La variation moyenne maximale ajustée au placebo par rapport à la valeur initiale s'est produite 2 h après l'administration dans les deux groupes de traitement et était de 6,1 ms (IC à 90 % 4,6, 7,6) dans le groupe à 600 µg et de 9,9 ms (IC à 90 % 8,4, 11,4) dans le groupe de 1950 µg.



Sur la base de la modélisation pharmacocinétique de population, la C_{max} médiane à l'état d'équilibre du pasiréotide chez les patients atteints de la maladie de Cushing devrait être de 48 ng / mL pour la dose de 600 µg et de 58 ng / mL pour la dose de 900 µg, tous deux administrés deux fois par jour. Dans l'étude ECG 1, la C_{max} médiane du pasiréotide 1950 µg deux fois par jour chez des volontaires en bonne santé était de 64 ng / mL. Dans l'étude ECG 2, les valeurs médianes de la C_{max} étaient de 23 ng / mL pour le pasiréotide 600 µg deux fois par jour et de 78 ng / mL pour le pasiréotide 1950 µg deux fois par jour.

Pharmacocinétique

Tableau 3 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SIGNIFOR (deux fois par jour) chez les patients atteints de la maladie de Cushing

Dose (µg)	$C_{min,ss}$ (ng/mL)*	$C_{max,ss}$ (ng/mL)*	$T_{max,ss}$ (hr)**	$ASC_{0-8,ss}$ (hr*ng/mL) *
-----------	-----------------------	-----------------------	---------------------	-----------------------------

600	4,9 ± 2,6	21,3 ± 6,9	2	99,7 ± 33,8
-----	-----------	------------	---	-------------

*Données exprimées en valeurs moyennes (ET) à partir du jour 15;

**Données exprimées en valeur médiane à partir du jour 15.

Absorption : Chez des volontaires en bonne santé, le pasiréotide sc est rapidement absorbé et la concentration plasmatique maximale est atteinte dans la T_{max} 0,25 -0,5 heure. La C_{max} et l'ASC sont approximativement proportionnelles à la dose après administration de doses uniques et répétées. Chez les patients atteints de la maladie de Cushing après 600 µg deux fois par jour, après administration sc pendant 15 jours, l'état d'équilibre a été atteint en 5 jours.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la biodisponibilité de pasiréotide chez l'homme.

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet des aliments sur l'administration de pasiréotide.

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

Métabolisme : Le pasiréotide s'est révélé hautement métaboliquement stable. Chez les volontaires en bonne santé, le pasiréotide, sous sa forme inchangée, se trouve principalement dans le plasma, l'urine et les selles.

Excrétion : La Pasiréotide sc est éliminé essentiellement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. Dans une étude ADME humaine avec du pasiréotide sc administré en une seule dose de 600 µg, 55,9 ± 6,63 % de la dose de radioactivité ont été récupérés au cours des 10 premiers jours après l'administration du pasiréotide, dont 48,3 ± 8,16 % de la radioactivité dans les fèces et 7,63 ± 2,03 % dans l'urine.

La clairance du pasiréotide est lente ($CL/F \sim 7,6$ litres/h chez les volontaires sains et $\sim 3,8$ litres/h chez les patients atteints de la maladie de Cushing). Sur la base des rapports d'accumulation de l'ASC, la demi-vie effective ($t_{1/2, \text{eff}}$) calculée chez les volontaires en bonne santé a été d'environ 12 heures.

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre, linéarité et accumulation : Chez les patients atteints de la maladie de Cushing après une administration sous-cutanée de 600 µg deux fois par jour pendant 15 jours, l'état d'équilibre a été atteint en 5 jours. Chez les patients atteints de la maladie de Cushing, le pasiréotide présente une pharmacocinétique linéaire dans une plage de doses de 0,3 à 1,2 mg deux fois par jour, basée sur la $C_{min,ss}$, alors que la pharmacocinétique du pasiréotide était linéaire entre 0,0025 et 1,5 mg, chez des volontaires en bonne santé. L'accumulation (ratio de 1,9) de pasiréotide était modérée chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Populations et conditions particulières

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune étude n'a été réalisée chez des patients pédiatriques.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant une maladie de Cushing sont limitées, mais elles ne suggèrent aucune différence cliniquement significative de tolérance ou d'efficacité par rapport aux patients plus jeunes.

Sexe : Les analyses pharmacocinétiques de la population de SIGNIFOR suggèrent que le sexe n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques.

Race : Les analyses de pharmacocinétique de population de SIGNIFOR suggèrent que la race n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques.

Âge : L'âge a été une covariable dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une maladie de Cushing. Une diminution de la clairance corporelle totale et une augmentation de l'exposition pharmacocinétique avec l'âge ont été observées. Il est attendu que dans l'éventail d'âges étudié, à savoir 18 à 73 ans, l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre pendant un intervalle de 12 heures entre deux doses (ASC_{ss}) soit comprise entre 86 % et 111 % de celle d'un patient type de 41 ans. Cette variation est modérée et elle est considérée comme peu pertinente en considérant le large éventail d'âges dans lequel cet effet a été observé.

Insuffisance hépatique : Le SIGNIFOR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Dans une étude clinique avec administration d'une dose unique de pasiréotide administrée en tant que Signifor sc chez des sujets présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh Classe A, B et C), des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (Child-Pugh Classe B et C) ont montré des expositions significativement plus élevées que les sujets ayant une fonction hépatique normale. Après correction de l'effet de covariable (âge, IMC et albumine), l' ASC_{inf} a augmenté de 60 % et 79 %, la C_{max} a augmenté de 67 % et 69 % et la CL / F a diminué de 37 % et 44 %, respectivement, chez les patients modérés et sévères des groupes atteints d'insuffisance hépatique par rapport au groupe témoin.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Le SIGNIFOR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Dans une étude clinique avec administration d'une dose unique de 900 µg de pasiréotide comme le SIGNIFOR sc chez des sujets présentant une insuffisance rénale, le degré d'insuffisance rénale n'a pas eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique du pasiréotide. L' ASC_{0-inf} a diminué de 22 %, 14 % et 1 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère et a augmenté de 25 % chez les sujets atteints d'IRT par rapport aux sujets normaux ajustés en fonction de l'âge, du sexe et du poids comme covariables. La C_{max} a diminué de 28 %, 23 %, 19 % et 10 % pour les sujets légers, modérés, sévères atteints d'insuffisance rénale et d'IRT par rapport aux sujets normaux ajustés en fonction de l'âge, du sexe et du poids en tant que covariables. Cependant, des augmentations de l' ASC_{inf} , u du pasiréotide non lié de 1,85, 2,41, 2,96 fois et de la C_{max} , u de 1,36, 2,00 et 3,01 fois ont été observées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère et une IRT. Des augmentations de grades 3 et 4 de l'amylase, de la lipase et de l'acide urique et des diminutions de grade 3 de l'hémoglobine ont également été observées chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et une IRT. Par conséquent, le SIGNIFOR doit

être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère et d'IRT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Rénal, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Poids maigre : Le poids maigre s'est avéré être une covariable dans l'analyse pharmacocinétique de la population des patients atteints de la maladie de Cushing. Dans la plage de poids maigre étudiée de 33 à 83 kg, l'ASC_{ss} devrait varier de 67 % à 134 % de celle d'un patient typique de 49 kg (la plage correspondante du poids corporel total était de 43,0 à 175 kg, avec une médiane de 77,4 kg). Cette variation est considérée comme modérée et d'importance clinique mineure.

Polymorphisme génétique : Les effets des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de SIGNIFOR n'ont pas été établis.

STOCKAGE ET STABILITÉ

Conservez ce médicament à température ambiante (15-30°C).

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine (à l'abri de la lumière).

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution est fournie dans une ampoule de verre hydrolytique incolore à point unique de 1 ml Classe I (Ph. Eur., USP).

Pour assurer une bonne administration du médicament, le patient doit être informé par un médecin ou un autre professionnel de la santé comment utiliser l'ampoule de SIGNIFOR (pasiréotide injectable). Pour les instructions sur l'utilisation des ampoules de SIGNIFOR (pasiréotide injectable), reportez-vous à la section **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**.

Les ampoules doivent être ouvertes juste avant l'administration, et toute partie inutilisée jetée.

Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Incompatibilités

Aucune donnée de compatibilité avec d'autres produits n'a été générée. La solution de pasiréotide pour injection doit être utilisée sans aucune dilution et ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La solution de SIGNIFOR (injection de pasiréotide) est disponible en trois dosages. Chaque ampoule de 1 mL contient :

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

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

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

SIGNIFOR est disponible en boîtes de 60 ampoules.

Ingrédients non médicinaux; Mannitol, hydroxyde de sodium, acide tartrique, eau pour préparations injectables.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Diaspartate de pasiréotide

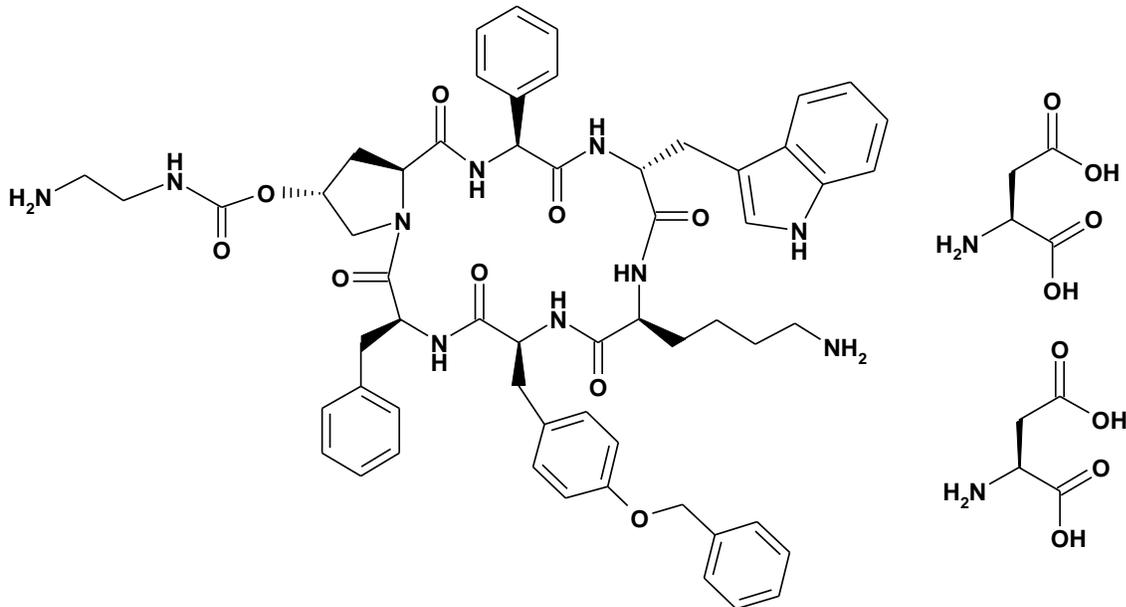
Nom chimique : Acide (2-aminoéthyl) carbamique (2R, 5S, 8S, 11S, 14R, 17S, 19aS) -11- (4-aminobutyl) -5-benzyl-8- (4-benzyloxybenzyl) -14- (1H -indol-3-ylméthyl) -4,7,10,13,16,19-hexaoxo-17-phényloctadécahydro-3a, 6,9,12,15,18-hexaazacyclopentacyclooctadécen-2-yl ester, sel di [(S) -2-acide aminosuccinique]

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot 2 C_4H_7NO_4$

$$1047,206 + 266,205 = 1313,41$$

Rapport sel / base: 1,254

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le diaspartate de pasiréotide, un nouveau cyclohexapeptide, est un analogue de la somatostatine. Il s'agit d'une poudre blanche à légèrement grisâtre (lyophilisat).

Les constantes d'ionisation aqueuse (pKa) du pasiréotide ont été déterminées par titrage potentiométrique dans l'eau / dioxane dans

0,15 M KCl à 25 ° C. Les valeurs sont: pKa1 = 10,2, pKa2 = 9,1. À 25 ° C, la solubilité du pasiréotide est > 100 mg / ml dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Étudier la démographie et la conception de l'essai

Une étude randomisée multicentrique de phase III a été menée pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité 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 une maladie *de novo* qui n'étaient pas candidats à la chirurgie ou qui refusaient l'intervention.

L'étude a recruté 162 patients avec un CLU de base > 1,5 x LSN qui ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir une dose de 0,6 mg sc deux fois par jour ou de 0,9 mg sc deux fois par jour de SIGNIFOR. Après trois mois de traitement, les patients qui avaient un CLU moyen de 24 heures $\leq 2 \times \text{LSN}$ et inférieur ou égal à leurs valeurs de base ont continué le traitement en aveugle à la dose randomisée jusqu'au 6 mois. Chez les patients qui ne répondaient pas à ces critères, l'insu a été levé et la dose a été augmentée de 0,3 mg deux fois par jour. Après les 6 premiers mois de l'étude, les patients sont entrés dans une période de traitement en ouvert de 6 mois supplémentaires. La posologie peut être réduite de 0,3 mg sc deux fois par jour à tout moment pendant l'étude pour l'intolérance. L'âge moyen des patients était d'environ 40 ans avec une prédominance de femmes (77,8 %). La majorité des patients avaient une maladie de Cushing persistante ou récurrente (83,3 %) malgré une chirurgie hypophysaire et peu de patients (≤ 5 %) dans l'un ou l'autre des groupes de traitement avaient reçu une irradiation hypophysaire antérieure. L'exposition médiane au traitement était de 10,4 mois (0,03 à 37,8), 68 % des patients ayant au moins 6 mois.

Les caractéristiques de base ont été équilibrées entre les deux groupes de dose randomisée, à l'exception des différences marquées dans la valeur moyenne du CLU de 24 heures de base (1156 nmoL / 24 h pour le groupe 0,6 mg deux fois par jour et 782 nmoL / 24 h pour le 0,9 mg deux fois a groupe de jour); plage normale de 30 à 145 nmoL / 24 h).

Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant obtenu une normalisation du taux moyen de CLU sur 24 heures ($\text{CLU} \leq \text{LSN}$) après 6 mois de traitement et chez lesquels la dose n'avait pas été augmentée (par rapport à la dose attribuée par randomisation) pendant cette période.

Au cours de l'essai pivot, 62 % des patients avec une HbA1c normale (< 6 %) à l'inclusion sont devenus soit prédiabétiques, soit diabétiques. Les niveaux d'HbA1c se sont stabilisés avec l'ajout d'un traitement antihyperglycémique, mais ne sont pas revenus aux valeurs de base.

Résultats de l'étude

Critère d'évaluation principal : Normalisation du CLU

Au mois 6, une normalisation des niveaux moyens de CLU a été observée chez 14,6 % (IC à 95 % de 7,0 % à 22,3 %) et 26,3 % (IC à 95 % de 16,6 % à 35,9 %) des patients randomisés au pasiréotide 0,6 mg deux fois par jour et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement. Plus de la moitié des répondants (55,6 %) au mois 6 étaient également des répondants au mois 12.

Une analyse d'efficacité de soutien a été menée dans laquelle les patients ont été classés dans la catégorie de réponse répondeur partiel ($CLU > 1,0 \times LSN$, mais avec une réduction du $CLU \geq 50\%$ par rapport à la ligne de base). La titration croissante au mois 3 est autorisée pour le groupe de dose de 0,6 mg, mais pas pour le groupe de dose de 0,9 mg. La proportion totale de répondeurs complets ou partiels au mois 6, constituait 33 % et 37 % (0,6 mg deux fois par jour et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement) des patients randomisés (tableau 4). Les patients non contrôlés aux mois 1 et 2 étaient susceptibles (90 %) de rester incontrôlés aux mois 6 et 12.

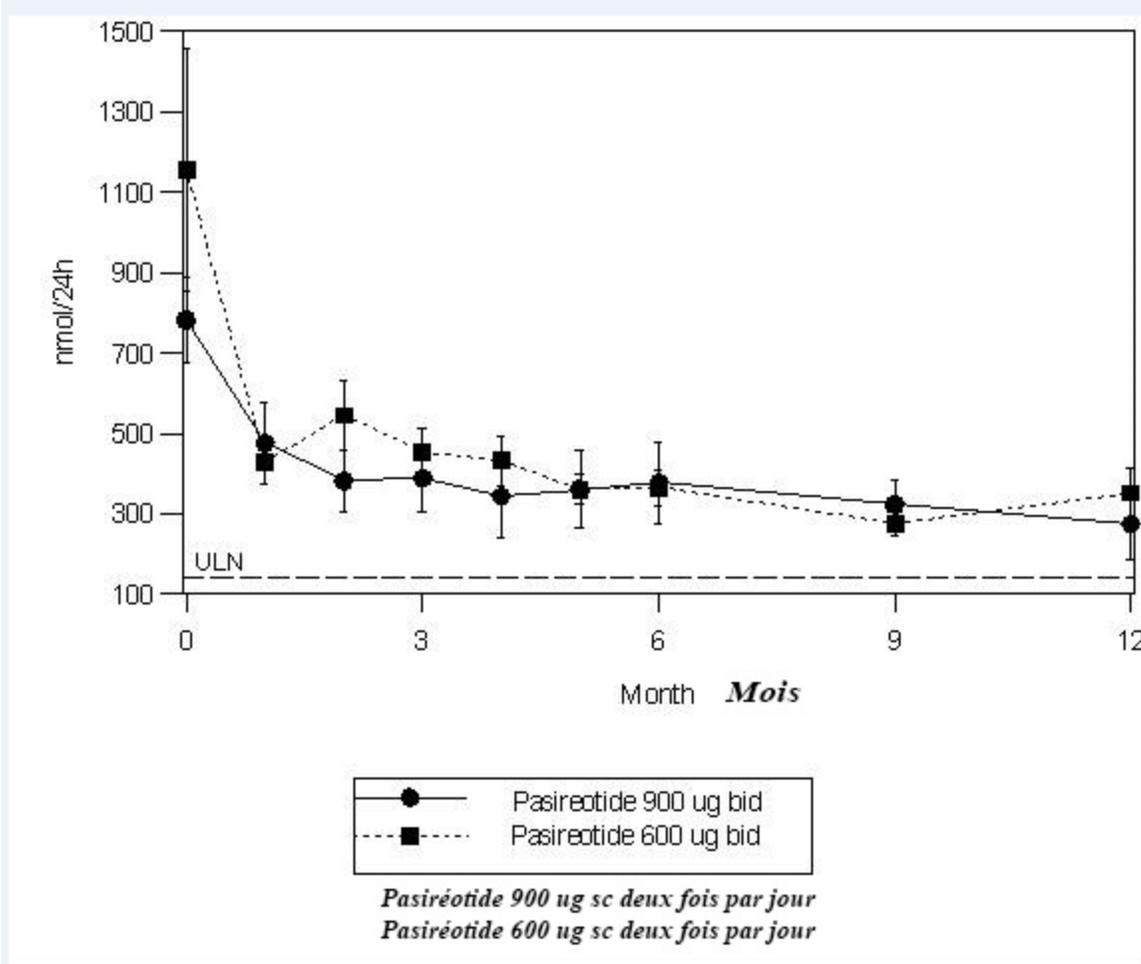
Tableau 4 Taux de réponse au 6ème mois par groupe de dose randomisée

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

Répondant : entièrement contrôlé ($CLU \leq 1,0 \times ULN$) sans augmentation de la valeur au mois 3; Répondeur partiel: $CLU > 1,0 \times LSN$, mais avec une réduction du $CLU \geq 50\%$ par rapport à la ligne de base. Une titration croissante de la dose au mois 3 est autorisée pour le groupe de dose de 0,6 mg, mais pas pour le groupe de dose de 0,9 mg; non-répondant : ni un répondant ni un répondant partiel.

Dans les deux groupes de dose, le SIGNIFOR a induit une diminution du taux moyen de CLU après 1 mois de traitement, qui s'est maintenue dans le temps (Figure 1). Les doses diminuent et les augmentations semblent avoir un effet minimal sur la réponse CLU.

Figure 1 Cortisol libre urinaire moyen (\pm SE) (nmol / 24h) aux points temporels jusqu'au mois 12 par groupe de dose randomisée



Remarque : La ligne de référence est la limite supérieure normale pour le CLU, qui est de 145 nmol / 24h. +/- Les erreurs standard sont affichées.

Des diminutions ont également été démontrées par la variation du pourcentage total des taux médians de CLU aux mois 6 et 12 par rapport aux valeurs initiales (Tableau 5).

Tableau 5 Variation en pourcentage des taux moyens de CLU par groupe de dose randomisée aux mois 6 et 12 par rapport aux valeurs de base

		Pasiréotide 0,6 mg deux fois par jour	Pasiréotide 0,9 mg deux fois par jour
		Variation en % (n)	Variation en % (n)
Variation moyenne du CLU (% par rapport à la référence)	Mois 6	-27,5* (52)	-48,4 (51)
	Mois 12	-41,3 (37)	-54,5 (35)

* Comprend un patient avec des résultats aberrants significatifs dont le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion était de + 542,2 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Pharmacologie in vitro

Les cellules tumorales corticotrophes des patients atteints de la maladie de Cushing expriment des niveaux élevés de SSTR5. D'autres sous-types de récepteurs (SSTR 1-4) ne sont pas exprimés ou sont exprimés à des niveaux inférieurs. Le pasiréotide est un analogue de la somatostatine avec une affinité de liaison élevée et une activité fonctionnelle élevée pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine SSTR 1, 2, 3 et 5. La forte affinité du pasiréotide pour quatre des cinq SSTR, en particulier pour SSTR5, fournit la base du mécanisme d'action du pasiréotide. Dans une lignée cellulaire hypophysaire sécrétant de l'ACTH de souris primaire, le pasiréotide a inhibé la libération d'ACTH avec une puissance élevée (CI₅₀ 0,2 nmol / L). De même, le pasiréotide a inhibé la libération de sécrétion d'ACTH à partir des cellules d'adénome corticotrophique humain.

Pharmacologie in vivo

Des études in vivo ont montré un fort effet inhibiteur du pasiréotide sur l'ACTH et la sécrétion de corticostérone chez des rats prétraités avec l'hormone libérant de la corticotropine.

Pharmacocinétique non clinique

Le pasiréotide est bien absorbé après administration sc dans toutes les espèces testées avec une biodisponibilité complète.

La liaison aux protéines plasmatiques est modérée d'une espèce à l'autre avec la plus faible liaison chez l'homme (88 %); on ne s'attend donc pas à un changement substantiel de la cinétique du médicament en raison des changements de liaison aux protéines. Le pasiréotide et / ou ses métabolites dans les tissus ont été éliminés lentement et ont été principalement distribués dans le cortex surrénalien, le cortex rénal, la moelle osseuse, la paroi des vaisseaux sanguins, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie tout en montrant une pénétration cérébrale minimale et aucune rétention spécifique dans les tissus riches en mélanine (tractus uvéal et peau). Le pasiréotide et / ou ses métabolites ont montré une certaine distribution au fœtus chez le rat et le lapin. Le transfert de la radioactivité liée au pasiréotide dans le lait a été observé chez le rat.

Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique clinique (PK)

Chez des volontaires en bonne santé, après une injection sc unique entre 2,5 et 1500 µg, la pharmacocinétique du pasiréotide a démontré une absorption rapide, une distribution étendue, une faible clairance et une longue demi-vie. Les expositions pharmacocinétiques (C_{max} et ASC_{inf}) étaient approximativement proportionnelles à la dose pour les doses uniques (2,5 - 1 500 µg) et multiples (50 - 600 µg). Le médicament a été rapidement absorbé avec un T_{max} médian de 0,25 à 0,5 h après l'administration. La phase d'élimination des profils moyens de concentration plasmatique en fonction du temps du pasiréotide a semblé tri-exponentielle pour des doses de 600 à 1 500 µg. La demi-vie effective apparente (t_{1/2}) a été estimée à environ 12 heures. Le pasiréotide est principalement distribué dans le plasma (9 1%) avec un grand volume de distribution apparent (V_z/ F) >100 L. Le pasiréotide est métaboliquement stable et se trouve sous sa forme inchangée dans le plasma, l'urine et les matières fécales. Le pasiréotide est éliminé essentiellement par

clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. La clairance (CL / F) du pasiréotide chez les volontaires en bonne santé et les patients atteints de la maladie de Cushing est d'environ 7,6 litres / h et ~ 3,8 litres / h, respectivement. Après l'administration de 50 à 600 µg qd de pasiréotide sc chez des volontaires en bonne santé, l'état d'équilibre a été atteint en 3 jours. L'accumulation à l'état d'équilibre s'est avérée modérée (environ 20 à 40 %) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

TOXICOLOGIE

Pharmacologie de Sécurité

La sécurité cardiovasculaire du pasiréotide a été évaluée à l'aide de méthodes *in vitro* (test hERG, test des fibres de Purkinje, effet du pasiréotide sur les courants des canaux potassiques, effet du pasiréotide sur les courants des canaux sodique et calcique) et dans une étude de télémétrie *in vivo* chez le singe conscient (doses sc uniques de 0,4, 0,8 et 1,6 mg / kg). *In vitro*, un bloc de courant hERG dépendant de la concentration statistiquement significatif a été observé à 13 et 39 µg / mL (inhibition de respectivement 8,2 % et 16,8 %). Ces concentrations sont respectivement 448 et 1345 fois la C_{max} humaine à 900 µg deux fois par jour. Il n'y a eu aucune autre constatation. *In vivo*, une DSENO de 1,6 mg / kg a été obtenue.

L'effet du pasiréotide sur la fonction respiratoire et le comportement neurologique a été évalué chez le rat (doses sc uniques de 0,8, 1,6 et 4,0 mg / kg) et les souris (doses sc uniques de 0,4, 1,2, 4,0 et 12 mg / kg), respectivement. Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé.

Toxicité par administration unique

La toxicité aiguë du pasiréotide a été évaluée chez le rat et la souris à 15 et 30 mg / kg par voie sc. Aucune létalité n'a été observée.

Toxicité par administrations répétées

Rats

L'étude pivot de toxicité à doses répétées chez les rongeurs a été menée chez des rats mâles et femelles. Les animaux ont reçu du pasiréotide par injection sc une fois par jour à 0,0008, 0,024, 0,08 et 0,24 mg / kg / jour pendant 26 semaines. Comparés aux valeurs de l'ASC humaine, ces niveaux de dose fournissent une marge d'exposition de 0,07, 0,24 (0,33 et 0,15 pour les hommes et les femmes, respectivement), 0,49, 1,92, respectivement. La DSENO a été considérée comme étant de 0,024 mg / kg / jour d'après les altérations histologiques de l'hypophyse (hommes) et des voies génitales (femmes).

Tous les effets médiés par le pasiréotide ont été considérés comme résultant de la pharmacologie du médicament et tous les changements ont démontré une réversibilité après une période sans médicament. Une diminution du poids corporel a été observée chez les mâles (à partir de 0,008 mg / kg) et les femelles (0,24 mg / kg). Chez les sujets mâles, une diminution du poids de l'hypophyse et une diminution de la masse cytoplasmique de cellules acidophiles / somatotrophes ont été observées à des doses > 0,024 mg / kg. Chez les sujets femelles, des altérations des voies génitales (diminution du nombre de corps jaunes, hyperplasie des muqueuses vaginales ou hypertrophie de la mucification, hypertrophie vaginale) compatibles avec une prolongation du cycle œstral ont été observées à des doses ≥ 0,08 mg / kg.

Des effets inhibiteurs sur les organes lymphoïdes et hématopoïétiques ont été observés et 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. Un manque de nouvelle formation osseuse sous la plaque épiphysaire du tibia et du fémur a été observé. Des modifications de la biochimie sérique (augmentation de l'ALAT, diminution de l'albumine) et une diminution du poids du foie ont suggéré des effets possibles sur le foie à des doses élevées, peut-être comme résultat secondaire à la diminution de l'IGF-1. Les changements dans les paramètres de coagulation (augmentation des PT et APTT) notés chez les femelles sont probablement liés à l'effet pharmacologique du pasiréotide, probablement par la modification de la production hépatique de facteurs de coagulation régulés par la GH.

Singes

L'étude pivot de toxicité à doses répétées chez les non-rongeurs a été menée chez des singes mâles et femelles. Les animaux ont reçu du pasiréotide à 0,4, 1,6 et 3,2 mg / kg / jour pendant 39 semaines. Par rapport aux valeurs de l'ASC chez l'homme, ces niveaux de dose fournissent une marge d'exposition de 12,2, 39,0 et 96,1 pour les mâles et de 13,3, 54,7 et 102,6 pour les femelles. La DSENO a été considérée comme étant de 1,6 mg / kg / jour en fonction des modifications histologiques de l'hypophyse (augmentation de l'acidophilie dans la pars distalis), de la thyroïde (petits follicules), du gros intestin (distension avec du matériel fécal ferme) et des réactions au site d'injection.

Tous les effets médiés par le pasiréotide ont été considérés comme résultant de la pharmacologie du médicament et tous les changements ont démontré une réversibilité après une période sans médicament.

Génotoxicité

Le pasiréotide n'a pas montré de potentiel mutagène ou clastogène dans une batterie de tests comprenant le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique des lymphocytes périphériques humains ou le test du micronoyau de rat *in vivo*.

Carcinogénicité

Le potentiel cancérigène du pasiréotide a été évalué par la voie sc dans le modèle de souris transgénique RasH2 de 26 semaines (niveaux de dose : 0, 0,5, 1,0, 2,5 mg / kg / jour) et l'essai biologique sur rat de 2 ans (niveaux de dose: 0, 0,01, 0,05, 0,3 mg / kg / jour). Le pasiréotide n'était cancérigène dans aucun des deux modèles.

Toxicité pour la reproduction et pour le développement

La fertilité et le développement embryonnaire précoce ont été évalués chez le rat. Le pasiréotide a été administré par injection sc à 0,1, 1,0 et 10 mg / kg / jour avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au jour 6 de la gestation (GD). Des effets sur la reproduction ont été observés chez les femelles uniquement et comprenaient des cycles œstraux / acyclicité prolongés à des 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. Une DSENO pour la fertilité féminine n'a pas été établie ($<0,1$ mg / kg / jour).

Le développement embryo-fœtal a été évalué chez le rat et le lapin. Chez le rat, le pasiréotide a été administré par injection sc à 1, 5 et 10 mg / kg / jour à partir de GD 6-17. À 10 mg / kg, et en présence de toxicité et de mortalité maternelles, des effets sur la génération F₁ ont été notés et consistaient en une augmentation des résorptions précoces / totales, une diminution du poids fœtal et des membres mal tournés. La DSENO chez le foetus était de < 5 mg/kg. Le pasiréotide n'était pas tératogène chez le rat.

Chez le lapin, le pasiréotide a été administré par injection sc à 0,05, 1,0 et 5,0 mg / kg / jour à partir de GD 7-20. Une toxicité maternelle a été observée à partir de 1,0 mg / kg et une mortalité s'est produite à 5,0 mg / kg. Des effets sur la reproduction et le fœtus (augmentation des résorptions précoces et / ou totales, diminution du poids fœtal) ont été notés en présence d'une toxicité maternelle à des doses \geq 1 mg / kg. À 5 mg / kg, des avortements et une diminution du nombre de fœtus viables ont été observés. Les variations squelettiques accrues notées à 5,0 mg / kg ont été considérées comme secondaires à la réduction du poids fœtal. La DSENO maternelle et fœtale était de 0,05 mg / kg. Le pasiréotide n'était pas tératogène chez le lapin.

Le développement prénatal et postnatal a été évalué chez le rat. Le pasiréotide a été administré par injection sous-cutanée à raison de 2, 5 et 10 mg / kg / jour à des mères de génération F₀ du 6ème jour au jour 21, 22 ou 23 *post-partum*. Une toxicité maternelle a été observée à toutes les doses et une mortalité liée au médicament a été notée à 5 mg / kg. La performance maternelle n'a pas été affectée par l'administration de pasiréotide (pas de changement dans l'indice de gestation, la durée de la gestation, le nombre de chiots vivants, morts, le nombre de cicatrices d'implantation, le sex-ratio et l'indice de naissance vivante). Des poids corporels F₁ inférieurs ont été observés à toutes les doses. En raison des poids inférieurs des petits, le jour moyen de déploiement du pavillon de l'oreille a été légèrement augmenté dans tous les groupes de dose. Après le sevrage, les gains de poids corporel étaient comparables pour tous les groupes démontrant une réversibilité. Il n'y a eu aucun effet sur la fonction visuelle, le développement physique, les performances comportementales, les résultats macroscopiques, les performances parentales ou les résultats utérins pour les adultes de la génération F1.

Antigénicité

L'antigénicité n'a pas été évaluée avec la formulation sc. En utilisant le pasiréotide LAR dans une étude chez le rat, des anticorps anti-pasiréotide ont été détectés chez 26/59 animaux traités. Les anticorps ont été considérés comme non neutralisants, car les effets pharmacologiques et les niveaux de médicament ont été maintenus.

Immunotoxicité

Le potentiel immunotoxique du pasiréotide a été évalué dans une étude d'immunotoxicité sc de 4 semaines chez le rat (niveaux de dose : 0,08, 0,24 et 0,8 mg / kg / jour). Le pasiréotide présente un faible potentiel immunotoxique. Bien qu'une légère diminution du nombre de lymphocytes ait été observée chez les mâles à 0,24 et 0,8 mg / kg / jour (nombre total de lymphocytes et nombre absolu de lymphocytes T totaux, lymphocytes T auxiliaires, lymphocytes T cytotoxiques, lymphocytes tueurs naturels et lymphocytes B), il n'y avait aucun effet toxicologique significatif du pasiréotide sur la fonction immunitaire (réponses IgM anti-KLH, IgG anti-KLH non affectées par le traitement au pasiréotide).

Phototoxicité

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

RÉFÉRENCES

- 1) Colao, A, Petersenn, S, Newell-Price, J et al. (2012) Une étude de phase 3 de 12 mois sur le pasiréotide dans la maladie de Cushing. *N Engl J Med*; 366:914-24.
- 2) Rasmussen E, Eriksson B, Öberg K, et al (1998) Effets sélectifs des analogues de la somatostatine sur les enzymes humaines de métabolisation des médicaments. *Clin Pharm and therapeutics*; 64(2):150-9.
- 3) Flogstad AK, Halse J, Grass P, et al (1994) Une comparaison de l'octréotide, de la bromocriptine ou d'une combinaison des deux médicaments dans l'acromégalie. *J Clin Endo and Metabol*; 79(2):461-5.
- 4) Schmid HA, Schoeffter P (2004) Activité Fonctionnelle Du Multiligand Analogique SOM230 Chez Les Sous-types De Récepteurs De La Somatostatine Humaine Recombinante Soutient Son Utilité Dans Les Tumeurs Neuroendocrines. *Neuroendocrinologie*. 80(1):47-50.
- 5) Van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al (2005) Propriétés fonctionnelles distinctes du sous-type 5 du récepteur natif de la somatostatine par rapport au sous-type 2 dans la régulation de la libération d'ACTH par les cellules tumorales corticotrophes. *Am J Physiol Endo and Metabol*; 289(2):E278-87.
- 6) Van der Hoek J, Lamberts SWJ, Hofland LJ (2004) Le rôle des analogues de la somatostatine dans la maladie de Cushing. *Pituitaire*. Vol. 7(4): 257-264
- 7) Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, et al (2005) L'analogue multi-ligand de la somatostatine SOM230 inhibe la sécrétion d'ACTH par les adénomes de corticotrophes humains cultivés via le récepteur de la somatostatine de type 5. *European Journal of Endocrinology*. Vol. 152(4). 645-654
- 8) Webb SM, Badia X, Barahona MJ et al (2008) Évaluation de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints du syndrome de Cushing avec un nouveau questionnaire. *Eur J Endocrinol*; 158(5):623-30.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SIGNIFOR® (Injection de pasiréotide)

La présente brochure constitue la troisième partie d'une « Monographie de Produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SIGNIFOR® et s'adresse tout particulièrement aux patients. La présente brochure n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur SIGNIFOR. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que le médicament :

SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg, solution injectable contient le principe actif pasiréotide, qui est un composé synthétique dérivé de la somatostatine.

Raisons d'utiliser ce médicament :

Le SIGNIFOR (pasiréotide) est utilisé chez les adultes. C'est un médicament pour traiter une maladie appelée la maladie de Cushing. Il est utilisé lorsque la chirurgie n'est pas une option ou n'a pas produit les résultats attendus. La maladie de Cushing est une affection causée par une hypertrophie d'une partie de la glande appelée l'hypophyse à la base du cerveau, un soi-disant adénome hypophysaire. Cet adénome conduit le corps à fabriquer de grandes quantités d'une hormone appelée hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Le SIGNIFOR doit être prescrit et supervisé par un médecin qualifié. Pour recevoir le SIGNIFOR, vous devez être inscrit au programme d'accès de le SIGNIFOR.

Que fait-il :

Le SIGNIFOR est un médicament contenant une nouvelle substance synthétique qui imite l'action de la somatostatine, une substance normalement présente dans le corps humain, qui peut bloquer la production de certaines hormones, comme l'ACTH.

Quand il ne faut pas l'utiliser :

- Si vous êtes allergique au pasiréotide ou à tout autre ingrédient du médicament ou de son récipient
- Si vous présentez des problèmes hépatiques modérés ou sévères
- Si vous souffrez de diabète non contrôlé
- Si vous êtes enceinte
- Si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous n'utilisez pas de contraception (contrôle des naissances)
- Si vous allaitez
- Si vous avez des problèmes cardiaques

Quel est l'ingrédient médicamenteux :

Diaspartate de pasiréotide.

Quels sont les ingrédients non médicinaux :

Mannitol, hydroxyde de sodium, acide tartrique et eau pour préparations injectables.

Formes posologiques sous lesquelles il est offert :

Le SIGNIFOR est une solution fournie dans une ampoule contenant 1 ml d'une solution limpide et incolore.

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

Le SIGNIFOR est disponible en boîtes de 60 ampoules.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les effets indésirables sérieux incluent :

- Problèmes hépatiques
- Problèmes cardiaques (c.-à-d. Rythme cardiaque lent ou irrégulier)
- Changements de la glycémie

AVANT d'utiliser le SIGNIFOR, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous avez des problèmes de glycémie, soit trop élevée (hyperglycémie / diabète) ou trop basse (hypoglycémie)
- Vous avez des problèmes hépatiques
- Vous avez des problèmes rénaux sévères
- Vous avez des problèmes cardiaques Cela comprend une fréquence cardiaque ou un rythme anormal. Cela peut également inclure des problèmes avec le système électrique de votre cœur appelés prolongation de l'intervalle QT
- Vous prenez des médicaments pour contrôler votre rythme cardiaque (antiarythmiques) ou des médicaments qui peuvent avoir un effet indésirable sur la fonction du rythme cardiaque (prolongation de l'intervalle QT)
- Vous avez des antécédents d'évanouissements
- Vous avez de faibles niveaux d'hormones hypophysaires
- La teneur de votre sang en potassium ou en magnésium est basse
- Vous avez des problèmes, comme des vomissements, de la diarrhée, une déshydratation
- Vous avez des calculs biliaires
- Vous êtes enceinte, peut-être enceinte ou vous songez à tomber enceinte. Votre médecin déterminera si vous pouvez tomber enceinte ou non.
- Vous allaitez. On ne sait pas si le SIGNIFOR passe dans le lait maternel
- Vous prenez des médicaments pour contrôler votre tension artérielle (comme des bêta-bloquants ou des inhibiteurs calciques)
- Vous prenez des médicaments pour contrôler l'équilibre électrolytique (potassium, magnésium) de votre corps
- Vous prenez des médicaments qui affectent la coagulation de votre sang

Votre médecin voudra peut-être vérifier votre glycémie. Vous devrez peut-être commencer à prendre des médicaments pour contrôler votre glycémie ou votre médecin pourra ajuster les médicaments que vous prenez actuellement pour contrôler votre glycémie.

Avant que votre médecin ne vous prescrive le SIGNIFOR, il doit effectuer des tests, notamment :

- Des test sanguins
- Des tests hépatiques
- Électrocardiogramme, pour mesurer l'activité électrique du cœur
- Échographie de la vésicule biliaire

Ces tests doivent être répétés pendant le traitement.

Votre médecin peut vouloir vérifier régulièrement votre vésicule biliaire, vos enzymes hépatiques et vos hormones hypophysaires.

Pendant votre traitement par SIGNIFOR

Informez immédiatement votre médecin si :

- Vous vous sentez très faible
- Vous perdez du poids
- Vous avez des nausées ou des vomissements
- Vous avez une pression artérielle basse

Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)

Le SIGNIFOR ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents.

Pour éviter une grossesse, les patientes en âge de procréer doivent utiliser un contraceptif adéquat.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à SIGNIFOR, car de la fatigue ou des maux de tête peuvent survenir.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Dans la liste qui suit figurent certains, mais non la totalité des médicaments qui peuvent accroître le risque de troubles du rythme cardiaque pendant la prise de SIGNIFOR. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout autre médicament en même temps que le SIGNIFOR.

Les médicaments qui peuvent interagir avec SIGNIFOR comprennent :

- Les anti-arythmiques utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers, comme l'amiodarone, le disopyramide, la procainamide, la quinidine, le sotalol, l'ibutilide, la dronédarone, la flécaïnide, la propafénone
- Les médicaments pouvant avoir un effet indésirable sur la fonction cardiaque (prolongation de l'intervalle QT), comme :
 - les antipsychotiques (par ex., halopéridol, pimozide, dropéridol, ziprasidone, chlorpromazine)
 - les antidépresseurs (par ex., imipramine, citalopram, amitriptyline, maprotiline, venlafaxine)
 - méthadone

- les antibiotiques (par ex., clarithromycine, moxifloxacine, érythromycine, azithromycine, tacrolimus, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- les antipaludiques (par ex., chloroquine, quinine)
- les antifongiques (par ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- les antagonistes des récepteurs de la dopamine (par ex., dompéridone)
- les antiémétiques (par ex., ondansétron intraveineux)
- les médicaments anticancéreux (par ex., sunitinib, nilotinib, vandétanib, lapatinib, vorinostat)
- Les médicaments contre l'asthme (par ex., Formotérol, salmétérol)
- Les diurétiques (pilules d'eau)
- Les laxatifs et lavements
- Amphotéricine B
- Corticothérapie à doses élevées
- Les médicaments qui diminuent la fréquence cardiaque et prolongent l'intervalle PR :
 - les antihypertenseurs (p. ex. aténolol, diltiazem, vérapamil, clonidine)
 - les médicaments pour traiter l'insuffisance cardiaque (par ex., digoxine)
 - les médicaments pour traiter la sclérose en plaques (par ex., fingolimod)
 - les médicaments pour traiter l'infection VIH (par ex., atazanavir)
- Certains autres médicaments, comme la cyclosporine, la bromocriptine
- Les médicaments efficaces contre les caillots sanguins (anticoagulants)
- Les médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux

Cette liste comprend certains, mais pas tous les médicaments qui peuvent augmenter le risque d'effets secondaires lors de la prise de SIGNIFOR. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ces médicaments ou tout autre médicament, même ceux non prescrits (y compris les médicaments en vente libre, les vitamines ou les plantes médicinales).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée de SIGNIFOR est de 0,6 mg injectée sous votre peau (sous-cutanée) deux fois par jour (environ toutes les 12 heures). Le fait de prendre du SIGNIFOR à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre votre médicament.

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

Combien de temps prendre le SIGNIFOR

Votre médecin vérifiera régulièrement votre état pour voir si le traitement fonctionne. Vous devrez prendre le SIGNIFOR aussi longtemps que votre médecin vous le dira. Il s'agit d'un traitement de longue durée, qui pourrait durer plusieurs années. Si vous arrêtez votre traitement, vos symptômes peuvent réapparaître.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

N'utilisez pas de dose double de SIGNIFOR pour compenser la dose oubliée. Si vous avez oublié d'administrer une dose de SIGNIFOR, prenez simplement votre prochaine injection à l'heure prévue.

Instructions d'utilisation de SIGNIFOR

Votre professionnel de la santé vous aura expliqué la manière d'utiliser les ampoules SIGNIFOR. Cependant, veuillez lire attentivement les renseignements ci-dessous avant d'utiliser l'ampoule. Si vous n'êtes pas sûr de la manière d'administrer une injection ou si vous avez d'autres questions, demandez de l'aide à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

L'injection peut être préparée en utilisant deux aiguilles différentes pour aspirer et injecter la solution ou une aiguille d'injection courte et fine pour les deux étapes. Selon les pratiques cliniques locales, votre médecin ou l'infirmière vous dira quelle méthode utiliser. Veuillez suivre leurs instructions.

Conserver les ampoules de SIGNIFOR conformément aux conditions de conservation mentionnées sur la boîte.

Renseignements important relatifs à la sécurité

Mise en garde : Gardez l'ampoule hors de portée des enfants

Matériel nécessaire pour vous administrer une injection sous-cutanée :

1. Une ampoule de SIGNIFOR
2. Des tampons imbibés d'alcool ou équivalent
3. Une seringue stérile
4. Une aiguille émoussée stérile longue et épaisse pour aspirer la solution (votre médecin ou l'infirmière vous dira si elle est nécessaire)
5. Une aiguille stérile courte et fine
6. Un récipient pour objets pointus ou autre récipient collecteur rigide fermé

Le site d'injection

Le site d'injection est l'endroit de votre corps où vous allez effectuer les injections. Le SIGNIFOR est destiné à un usage sous-cutané. 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 sont des régions appropriées pour les injections sous-cutanées. Vous devez choisir un site différent pour chaque injection afin d'éviter un endolorissement ou une irritation cutanée. Vous devez également éviter les injections sur des sites sensibles ou présentant une irritation cutanée.

Comment commencer

Lorsque vous êtes prêt à effectuer l'injection, suivez soigneusement les étapes ci-dessous :

- Lavez-vous minutieusement les mains à l'eau et au savon.
- Utilisez toujours des nouvelles aiguilles et des nouvelles seringues jetables à chaque fois que vous effectuez une injection.
- N'utilisez qu'une seule fois les seringues et les aiguilles. Ne partagez **jamais** d'aiguille et de seringue avec une autre personne.
- Sortez l'ampoule de la boîte.
- Inspectez soigneusement l'ampoule. **NE L'UTILISEZ PAS** si elle est cassée ou si le liquide semble trouble ou contient des particules. Dans tous ces cas, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

Les ampoules doivent être ouvertes juste avant l'administration, et toute partie inutilisée jetée.

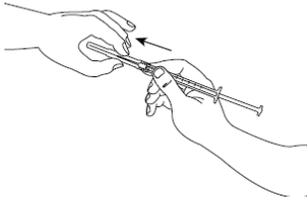
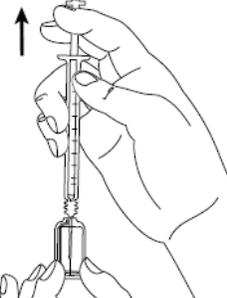
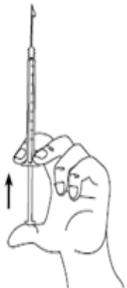
Vérifier la date de péremption et la dose :

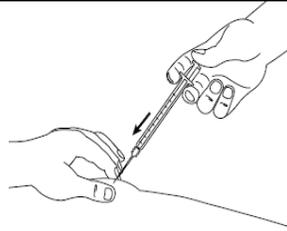
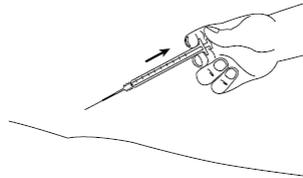
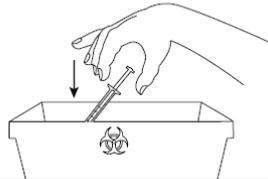
Vérifiez la date de péremption (EXP) indiquée sur l'étiquette de l'ampoule et vérifiez qu'il s'agit de la dose prescrite par votre médecin.

NE PAS UTILISER si le produit a expiré ou si la dose n'est pas celle qui vous a été prescrite. Dans ces deux cas, rapportez la boîte complète à la pharmacie.

Comment injecter le SIGNIFOR

	<p>Étape 1: La solution injectable de SIGNIFOR est contenue dans une ampoule autocassable. Le point coloré sur la partie supérieure marque la zone de rupture sur le col de l'ampoule. Tapotez l'ampoule avec votre doigt afin de vous assurer qu'il n'y a pas de liquide dans la partie supérieure lorsque vous ouvrez l'ampoule.</p> <p>La solution doit être exempte de particules visibles, limpide et incolore. Ne pas utiliser le SIGNIFOR si la solution n'est pas limpide ou contient des particules.</p>
--	--

	<p>Étape 2 : Procédure recommandée : maintenez l'ampoule en position verticale avec le point coloré face à vous. Tenez la base de l'ampoule avec une main. En appuyant vos pouces de part et d'autre du col de l'ampoule, cassez l'ampoule au niveau de la zone de rupture. Une fois ouverte, placez l'ampoule à la verticale sur une surface plane et propre.</p>
	<p>Étape 3 : Prenez la seringue stérile et fixez-y l'aiguille. Si vous avez été invité à utiliser deux aiguilles, vous devez utiliser pour cette étape l'aiguille émoussée longue et épaisse.</p> <p>Avant de passer à l'étape 4, nettoyez le site d'injection avec un tampon imbibé d'alcool.</p>
	<p>Étape 4 : Retirez le couvercle de l'aiguille. Placez l'aiguille dans l'ampoule et tirez le piston pour aspirer le contenu entier de l'ampoule dans la seringue. Si vous deviez utiliser deux aiguilles, vous devez maintenant remplacer l'aiguille longue par la courte.</p>
	<p>Étape 5 : Maintenez la seringue avec les deux doigts d'une main, le pouce étant positionné sur le piston. Tapotez la seringue avec vos doigts pour chasser les bulles d'air. Vérifiez qu'il n'y a pas de bulle d'air dans la seringue en appuyant sur le piston jusqu'à l'apparition de la première goutte à l'extrémité de l'aiguille.</p> <p>Ne laissez pas l'aiguille entrer en contact avec quoi que ce soit. Vous êtes désormais prêt pour l'injection.</p>
	<p>Étape 6 : Pincez doucement la peau au site d'injection et, tout en maintenant l'aiguille à un angle d'approximativement 45 degrés (comme démontré sur l'image), insérez-la dans le site d'injection.</p> <p>Tirez légèrement sur le piston pour vérifier que vous n'avez pas perforé un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la</p>

	<p>seringue, commencez par retirer l'aiguille de la peau, puis remplacez l'aiguille courte par une nouvelle et insérez-la dans un autre site d'injection.</p>
	<p>Étape 7 : En gardant toujours votre peau pincée, appuyez lentement sur le piston aussi loin que possible <u>jusqu'à ce que toute la solution soit injectée</u>. En conservant le piston enfoncé, maintenez la seringue en place pendant 5 secondes.</p>
	<p>Étape 8 : Relâchez lentement le pli cutané et retirez délicatement l'aiguille. Remettez le couvercle sur l'aiguille.</p>
	<p>Étape 9 : Jetez immédiatement la seringue usagée dans un récipient pour objets pointus ou un autre contenant rigide fermé. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.</p>

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables peuvent inclure :

- Diarrhée, nausées, douleurs abdominales, vomissements, perte d'appétit, constipation, indigestion, ballonnements, perte de poids, altération du goût, flatulences, bouche sèche
- Fatigue, faiblesse, inconfort, douleurs musculaires et articulaires, somnolence, évanouissement, vertiges, tremblements
- Douleur locale, rougeur, irritation, démangeaisons, éruption cutanée, urticaire et / ou gonflement au site d'injection
- Peau sèche, qui démange, transpire et meurtrie
- Céphalée
- Chute de cheveux
- Vision floue
- Bouffées vasomotrices

Si l'un de ces effets vous affecte gravement ou ne disparaît pas, parlez-en à votre médecin.

Le SIGNIFOR peut provoquer des résultats d'analyses sanguines anormaux. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement si sévères	Dans tous les cas	
Très fréquents			
Taux élevé de sucre dans le sang soif excessive, débit urinaire élevé, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue, nausées, vomissements, douleurs abdominales			√
Calculs biliaires ou complications - douleur thoracique droite sous la cage thoracique - douleur dans l'omoplate arrière droite - nausées, vomissements, gaz, rots - fièvre avec frissons, douleurs abdominales ou jaunissement de la peau / des yeux			√
Fréquents			
Faibles niveaux de cortisol faiblesse extrême, perte de poids, nausées, vomissements, hypotension			√
Insuffisance surrénale Fatigue, faiblesse musculaire, perte d'appétit, perte de poids, douleurs abdominales		√	
Troubles du rythme cardiaque faiblesse, fatigue, essoufflement, étourdissements, évanouissements, étourdissements, palpitations, convulsions			√
Intervalle QT prolongé étourdissements, palpitations, évanouissements, convulsions			√
Pression artérielle basse Étourdissements, évanouissements, étourdissements		√	
Pression artérielle élevée céphalée	√		

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement si sévères	Dans tous les cas	
Affection hépatique nausées, vomissements, perte d'appétit associés à des piqûres, jaunissement de la peau ou des yeux, darkurine, douleurs abdominales			√
Affection pancréatique douleur abdominale aiguë ou chronique (irradiant fréquemment vers le dos), indigestion, nausées et vomissements, diarrhée, abdomen enflé, ballonnements			√
Trouble de la coagulation contusions sévères ou saignement inhabituel de la peau ou autres zones			√
Peu fréquents			
Faible taux de globules rouges : fatigue, fatigue, peau pâle			√
Signalé après la commercialisation avec une fréquence inconnue			
Augmentation des cétones dans l'urine ou le sang haleine parfumée fruitée, difficulté à respirer, confusion			√

Il ne s'agit pas de la liste complète des effets indésirables. Si vous ressentez quelque effet inattendu durant la prise de SIGNIFOR, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver à une température entre 15 et 30 °C.
- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien pour connaître le circuit d'élimination. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

Déclaration concernant les effets indésirables

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment déclarer en ligne, par courrier ou par fax; ou
- Appelez sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit aucun avis médical.

PLUS DE RENSEIGNEMENTS**Si vous souhaitez obtenir plus renseignements sur le SIGNIFOR :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Ce document et la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être consultés sur : www.recordatirarediseases.com/ca ou en communiquant avec le commanditaire, Recordati Rare Diseases Canada Inc., au numéro : 1-905-827-1300

Pr SIGNIFOR est une marque déposée

Cette brochure a été préparée par :
Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Toronto, ON, M4N 3N1

Dernière révision : 8 juillet 2020