

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrSIGNIFOR<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>**

Pasiréotide pour suspension injectable

10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg et 60 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate) par flacon

## SOMATOSTATINE ET ANALOGUES

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

Date d'approbation initiale :  
10 février 2015

Date de révision :  
19 mai 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 237292

SIGNIFOR<sup>MD</sup> et LAR<sup>MD</sup> sont des marques déposées.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	31
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	34
SURDOSAGE.....	43
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	43
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	51
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	51
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	52
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>53</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	53
ESSAIS CLINIQUES .....	55
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	64
TOXICOLOGIE .....	65
RÉFÉRENCES .....	70
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>72</b>

PrSIGNIFOR<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>

Pasiréotide pour suspension injectable

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Intramusculaire (i.m.)	Chaque fiole contient : SIGNIFOR LAR à 10 mg : 10 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate) SIGNIFOR LAR à 20 mg : 20 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate) SIGNIFOR LAR à 30 mg : 30 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate) SIGNIFOR LAR à 40 mg : 40 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate) SIGNIFOR LAR à 60 mg : 60 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate)	<b>Fiole</b> : poly(D, L-lactide- <i>co</i> -glycolide) (50-60 : 40-50), poly(D, L-lactide- <i>co</i> -glycolide) (50 : 50) <b>Seringue préremplie</b> : carmellose sodique, mannitol, poloxamère 188, eau stérile pour injection  <i>Voir la section <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour obtenir la liste complète des ingrédients.</i>

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- SIGNIFOR LAR (pasiréotide) est indiqué dans le traitement de l'adulte atteint d'acromégalie chez qui la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas entraîné de guérison.
- SIGNIFOR LAR (pasiréotide) est indiqué dans le traitement de l'adulte atteint de la maladie de Cushing chez qui la chirurgie n'est pas envisageable ou a échoué, tant et aussi longtemps qu'on observe un bienfait clinique ou la normalisation (ou une réduction > 50 %) du taux de cortisol libre urinaire (CLU) (*voir ESSAIS CLINIQUES, Maladie de Cushing*).

La dose de 60 mg doit être utilisée **uniquement** pour le traitement de l'acromégalie (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

L'emploi de SIGNIFOR LAR doit être prescrit et supervisé par un médecin qualifié.

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Il existe peu de données sur l'emploi de SIGNIFOR LAR chez le patient atteint d'acromégalie et très peu de données chez le patient atteint de la maladie de Cushing âgés de plus de 65 ans. Par ailleurs, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur SIGNIFOR LAR n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse thérapeutique observée chez ces derniers diffère de celle observée chez des patients plus jeunes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

### **Enfants (< 18 ans)**

SIGNIFOR LAR ne doit pas être utilisé chez l'enfant. On ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de cet agent chez les patients âgés de moins de 18 ans (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).

## CONTRE-INDICATIONS

SIGNIFOR LAR est contre-indiqué en présence :

- d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh);
- d'un diabète non maîtrisé (taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % malgré la prise d'un traitement antidiabétique);
- des maladies cardiovasculaires suivantes :
  - insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la NYHA;
  - choc cardiogénique;
  - bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré, bloc sino-auriculaire ou maladie du sinus (sauf chez les patients ayant un stimulateur cardiaque en bon état de fonctionnement);

- bradycardie grave;
- syndrome du QT long congénital ou intervalle QTc initial  $\geq 500$  ms;
- d'hypersensibilité au pasiréotide, ou à tout ingrédient de la préparation ou constituant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### RISQUE D'HÉPATOTOXICITÉ

- Des élévations des taux d'aminotransférases hépatiques ont été observées fréquemment chez les patients prenant du pasiréotide (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*).
  - Dans le cadre des essais cliniques ayant porté sur le pasiréotide, des cas d'hépatotoxicité répondant aux critères biochimiques de la loi de Hy ont été rapportés pour la préparation de SIGNIFOR administrée par voie sous-cutanée (4 cas : 3 chez des volontaires sains et 1 chez un patient atteint de la maladie de Cushing) et pour la préparation de SIGNIFOR LAR administrée par voie intramusculaire (1 cas chez un patient atteint de la maladie de Cushing) (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*).

#### RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES (CV)

- Le pasiréotide peut provoquer une bradycardie et un bloc AV (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).
- Il a été démontré que le pasiréotide entraîne un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

#### RISQUE D'HYPERGLYCÉMIE

- Des changements marqués de la glycémie ont été observés fréquemment chez des volontaires sains, des patients atteints d'acromégalie et des patients atteints de la maladie de Cushing traités par le pasiréotide (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES*).

## **Fonction cardiovasculaire**

### **Bradycardie et allongement de l'intervalle PR**

Le pasiréotide provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). La prudence s'impose s'il faut administrer le pasiréotide à des patients dont la fréquence cardiaque est déjà basse au début du traitement (moins de 60 battements par minute), ou qui ont des antécédents de syncope ou d'arythmie, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque congestive. Il faut éviter le plus possible d'administrer des médicaments ralentissant la fréquence cardiaque et/ou allongeant l'intervalle PR et/ou QTc durant un traitement par SIGNIFOR LAR (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Allongement de l'intervalle QTc**

Le pasiréotide est associé à un allongement de l'intervalle QTc (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). Par conséquent, SIGNIFOR LAR ne doit pas être utilisé en **présence d'un syndrome du QT long congénital** (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). SIGNIFOR LAR doit être administré avec prudence en présence d'un risque élevé d'allongement de l'intervalle QT attribuable, entre autres, aux situations suivantes :

- présence d'un allongement de l'intervalle QTc au début du traitement ou antécédents familiaux de mort subite (arrêt cardiaque) avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie non maîtrisée ou grave telle qu'un infarctus du myocarde récent, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertrophie ventriculaire gauche, une cardiomyopathie, l'angine instable ou une bradycardie cliniquement importante; antécédents d'arythmie grave ou autres facteurs de risque de torsades de pointes;
- prise d'autres substances réputées allonger l'intervalle QT, y compris des agents antiarythmiques;
- diabète, en particulier neuropathie autonome diabétique;
- hypokaliémie, hypocalcémie et/ou hypomagnésémie (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

Le sexe féminin et l'âge avancé ( $\geq 65$  ans) sont des facteurs de risque de torsades de pointes.

Il est recommandé de réaliser une électrocardiographie (ECG) avant le début du traitement par SIGNIFOR LAR. La surveillance des effets du pasiréotide sur l'intervalle QTc est conseillée environ 21 jours après le début du traitement et aussi souvent que l'état clinique le justifie par la suite. Il faut corriger l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie avant d'entreprendre le traitement, puis mesurer les taux sanguins de potassium, de calcium et de magnésium périodiquement durant le traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Il faut éviter d'administrer des médicaments qui allongent l'intervalle QTc en même temps que SIGNIFOR LAR (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Le professionnel de la

santé qui prescrit un médicament allongeant l'intervalle QTc doit évaluer, en collaboration avec le patient, la nature des variations électrocardiographiques que ce médicament peut causer et leurs conséquences, les maladies et les troubles sous-jacents qui sont considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies ou prévisibles, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les mesures de prise en charge du risque et toute autre considération pertinente concernant l'utilisation de ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Dans le cadre des essais cliniques, les étourdissements, la fatigue et les céphalées faisaient partie des effets indésirables rapportés très fréquemment ( $\geq 10\%$ ) ou fréquemment ( $\geq 1\%$ ) par les patients traités par SIGNIFOR LAR (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Acromégalie et Maladie de Cushing*). SIGNIFOR LAR peut avoir un effet mineur sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Le patient doit être informé que la prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines s'il éprouve de la fatigue, des céphalées ou des étourdissements pendant son traitement par SIGNIFOR LAR.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Métabolisme du glucose**

L'emploi de SIGNIFOR LAR est contre-indiqué chez les patients dont la glycémie n'est pas équilibrée de manière satisfaisante (taux d'HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  malgré la prise d'un traitement antidiabétique) (*voir CONTRE-INDICATIONS*), étant donné que ces patients sont exposés à un risque accru d'hyperglycémie grave et de complications de cet état pathologique (p. ex. acidocétose diabétique) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques, Troubles du métabolisme du glucose, Acromégalie*).

SIGNIFOR LAR est susceptible d'entraîner une hausse de la glycémie, qui peut être marquée dans certains cas. Dans le cadre des études déterminantes sur cet agent, on a observé chez la majorité des patients qui l'ont reçu, y compris ceux qui avaient une tolérance normale au glucose, un prédiabète ou le diabète, une élévation de la glycémie ou l'apparition d'un prédiabète ou d'un diabète (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). D'après les variations du taux d'HbA<sub>1c</sub> observées, un prédiabète/diabète s'était installé, après 12 mois de traitement par SIGNIFOR LAR, chez 77 % des patients atteints d'acromégalie qui avaient un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial normal ( $< 5,7$ ) et dont la maladie n'avait jamais été traitée, et après 6 mois de traitement, chez 61 % et 50 % des patients ayant déjà été traités par des analogues de la somatostatine, qui avaient reçu respectivement 40 mg ou 60 mg par SIGNIFOR LAR. La gravité et la fréquence des épisodes d'hyperglycémie observés au cours des deux études déterminantes portant sur l'acromégalie étaient plus élevées chez les patients traités par SIGNIFOR LAR que chez ceux qui ont reçu l'agent de comparaison actif (octréotide administré par voie intramusculaire ou lanréotide administré par voie sous-cutanée). Sept patients atteints d'acromégalie traités par SIGNIFOR LAR ont été hospitalisés en raison d'une élévation de la glycémie, dont l'un a présenté une acidocétose diabétique (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques, Troubles du métabolisme du glucose, Acromégalie*). D'après une analyse des données groupées de ces deux études déterminantes sur l'acromégalie, la fréquence globale des effets indésirables liés à

l'hyperglycémie a été de 50,1 % (tous grades confondus) et de 9,1 % (grade 3 ou 4 selon les CTC) pour SIGNIFOR LAR, comparativement à 13,7 % (tous grades confondus) et 1,1 % (grade 3 ou 4 selon les CTC) pour l'agent de comparaison actif. Dans l'étude déterminante menée auprès de patients atteints d'acromégalie réfractaire au traitement par d'autres analogues de la somatostatine, la proportion de patients n'ayant jamais reçu d'agent antidiabétique chez qui un traitement antidiabétique a dû être mis en route durant l'étude s'est établie à 17,5 % et à 16,1 % dans les groupes SIGNIFOR LAR à 40 mg et à 60 mg, respectivement, comparativement à 1,5 % dans le groupe sous agent de comparaison actif. Dans l'étude déterminante menée auprès de patients atteints d'acromégalie jamais traitée, la proportion de patients chez qui un traitement antidiabétique a dû être instauré durant l'étude a été de 36 % dans le groupe SIGNIFOR LAR, comparativement à 4,4 % dans le groupe sous agent de comparaison actif.

Au cours de l'étude sur la maladie de Cushing, la fréquence du diabète est passée de 40 % au départ à 56 % au 12<sup>e</sup> mois. Une hyperglycémie est survenue au cours l'étude chez 44 (48,9 %) des 90 patients qui ne présentaient pas de diabète au départ. Des hausses des valeurs moyennes de la glycémie plasmatique à jeun (GAJ) et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) liées à la dose ont été observées par rapport aux valeurs de départ. Ces hausses sont survenues tôt au cours du traitement et se sont maintenues tout au long de l'étude; elles étaient en outre plus marquées chez les patients diabétiques, suivis des patients prédiabétiques et enfin des patients ayant une tolérance au glucose normale au départ. Au 12<sup>e</sup> mois, les hausses moyennes (écart-type) de la GAJ par rapport au départ s'établissaient à 33,8 % (43,84) chez les patients recevant la dose de 10 mg et à 41,3 % (49,3) chez les patients recevant la dose de 30 mg, tandis que les taux moyens d'HbA<sub>1c</sub> sont passés d'une valeur de départ de 5,7 % à 6,4 % et à 6,8 % chez les patients recevant les doses de 10 mg et de 30 mg, respectivement (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques, Troubles du métabolisme du glucose, Maladie de Cushing*). Au cours de l'étude, l'emploi d'agents antidiabétiques a augmenté. Au départ, 76 % des patients ne prenaient aucun médicament contre le diabète. Au 12<sup>e</sup> mois, 70 % des patients recevaient au moins un antidiabétique. Les patients dont le diabète n'était pas maîtrisé ont été exclus de l'étude (*voir CONTRE-INDICATIONS*). La fréquence globale des effets indésirables liés à l'hyperglycémie a été de 76 % (tous grades confondus), et de 22,7 % pour les effets de grade 3 selon les CTC; aucun effet indésirable de grade 4 n'a été rapporté. Deux patients ont été hospitalisés en raison d'une élévation de la glycémie. Les effets indésirables d'hyperglycémie et de diabète ont mené à l'abandon de l'étude chez 3 patients (2 %) et 4 patients (2,7 %), respectivement (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Troubles du métabolisme du glucose, Maladie de Cushing*).

Des cas d'acidocétose ont été rapportés après la commercialisation de SIGNIFOR LAR, y compris chez des patients qui ne présentaient aucun antécédent de diabète ni autre facteur de risque sous-jacent. Dans certains cas, le patient présentait des facteurs prédisposant à l'acidocétose, notamment une maladie aiguë, une infection, une atteinte pancréatique (p. ex., un cancer ou une chirurgie du pancréas) et une consommation excessive d'alcool. Il importe d'évaluer la présence d'une acidocétose chez tous les patients qui montrent des signes et des symptômes évocateurs d'une acidose métabolique grave, qu'ils aient ou non des antécédents de diabète. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par SIGNIFOR LAR et une surveillance étroite du patient s'imposent.



Il faut mesurer la glycémie (glycémie plasmatique à jeun [GAJ] ou taux d'hémoglobine glyquée [HbA<sub>1c</sub>]) avant d'entreprendre l'administration de pasiréotide, toutes les semaines durant les trois premiers mois du traitement, puis au moins une fois par mois dès lors que le patient recevra une dose fixe de cet agent. Après chaque augmentation de la dose, il faut reprendre les mesures hebdomadaires de la glycémie pendant 3 mois (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). Si l'hyperglycémie persiste malgré un traitement médical approprié, il faut réduire la dose administrée, voire mettre fin au traitement. Après l'arrêt du traitement, on mesurera la GAJ et le taux d'HbA<sub>1c</sub>, s'il y a lieu. Chez les patients qui suivent un traitement antidiabétique et qui abandonnent leur traitement par SIGNIFOR LAR, il peut être nécessaire d'accroître la fréquence des mesures de la glycémie et de modifier la posologie du traitement antidiabétique afin d'atténuer le risque d'hypoglycémie.

### **Hypocortisolisme**

Le traitement par SIGNIFOR LAR peut supprimer la production d'hormones adénohypophysaires. La diminution de la sécrétion d'ACTH (corticotrophine) chez les patients atteints d'acromégalie ou de la maladie de Cushing traités par SIGNIFOR LAR peut entraîner l'hypocortisolisme (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Au cours de l'étude sur la maladie de Cushing, des effets indésirables liés à l'hypocortisolisme ont été rapportés chez 12 patients (8 %); il s'agissait principalement de cas d'insuffisance surrénalienne. Des manifestations indésirables graves (grade 3 ou 4 selon les CTC) ont été rapportées chez 3 patients (2 %); tous les cas ont pu être pris en charge par une réduction de la dose de SIGNIFOR LAR accompagnée ou non d'un traitement de courte durée par un glucocorticoïde à faible dose.

Il est donc nécessaire de surveiller l'apparition de manifestations d'hypocortisolisme et d'apprendre au patient à reconnaître ces manifestations (p. ex. faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyponatrémie ou hypoglycémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). En cas d'hypocortisolisme confirmé, l'administration temporaire de stéroïdes exogènes (glucocorticoïdes) et/ou la réduction de la dose de SIGNIFOR LAR ou l'interruption ou l'abandon du traitement peut être nécessaire (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification de la dose, Maladie de Cushing*). Une diminution rapide du taux de cortisol peut être associée à une baisse de la numération des lymphocytes chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

### **Hormones hypophysaires**

Il se peut que le patient soit atteint d'un ou de plusieurs déficits en hormones hypophysaires. Comme l'activité pharmacologique du pasiréotide reproduit celle de la somatostatine, l'inhibition d'hormones hypophysaires autres que la somatotrophine ou le facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF-1) chez les patients atteints d'acromégalie ou encore l'ACTH (corticotrophine)/le cortisol chez les patients atteints de la maladie de Cushing ne peut pas être écartée. Par conséquent, il faut réaliser l'exploration fonctionnelle de l'hypophyse (p. ex. fonction thyroïdienne; mesure des taux de thyrostimuline ou de thyroxine libre [fonction surrénalienne] et de corticotrophine [ACTH]/cortisol [fonction gonadique]) avant la mise en route du traitement par SIGNIFOR LAR et périodiquement par la suite, selon l'état clinique du patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

## **Hématologie**

Les patients présentant des valeurs significativement accrues du temps de prothrombine et/ou du temps de céphaline (30 % au-dessus des valeurs normales) ou les patients recevant des anticoagulants influant sur le temps de prothrombine ou le temps de céphaline (p. ex., anticoagulants dérivés de la coumarine ou de l'héparine) ont été exclus des études cliniques portant sur le pasiréotide. L'innocuité de l'association de SIGNIFOR LAR et d'anticoagulants n'a donc pas été établie (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*). Dans les cas où l'on ne peut éviter d'administrer une telle association, il est essentiel de surveiller régulièrement les paramètres de la coagulation à la recherche d'éventuelles anomalies et de modifier la dose des anticoagulants en conséquence (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

## **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Fonction hépatique**

Le traitement par SIGNIFOR LAR a été associé à des élévations des taux d'enzymes hépatiques. Plus précisément, dans le groupe SIGNIFOR LAR de l'étude sur les cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée, on a observé une élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 9 patients (5,1 %) et à plus de 5 fois la LSN chez un patient (0,6 %), ainsi qu'une hausse de la bilirubinémie totale telle que cette dernière était supérieure ou égale à 2 fois la LSN chez 4 patients (2,2 %). Dans le groupe SIGNIFOR LAR à 40 mg de l'étude sur les cas d'acromégalie ayant déjà été traitée par un analogue de la somatostatine, on a mesuré des élévations du taux d'ALAT ou d'ASAT telles que ce taux était supérieur à 3 fois la LSN chez un patient (1,6 %) et telles que ce taux était supérieur à 5 fois de la LSN chez un patient (1,6 %), ainsi qu'une élévation de la bilirubinémie totale telle que cette dernière était supérieure ou égale à 2 fois la LSN chez 2 patients (3,2 %). Par ailleurs, on a noté une élévation de la bilirubinémie totale telle que cette dernière était supérieure ou égale à 2 fois la LSN chez un patient (1,6 %) qui avait reçu SIGNIFOR LAR à 60 mg. Dans l'ensemble des groupes de traitement par SIGNIFOR LAR des deux études déterminantes, on a relevé un cas (0,2 %) d'élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT à plus de 20 fois la LSN et 2 cas (0,4 %) d'élévation de ce taux à plus de 10 fois la LSN. La fréquence globale des effets indésirables hépatiques a été de 5,3 cas par tranche de 100 années-patients d'exposition.

Au cours de l'essai sur la maladie de Cushing, les résultats relatifs à l'innocuité hépatique concordaient avec ceux obtenus au cours des essais sur l'acromégalie. Des élévations temporaires des taux moyens d'ALAT et d'ASAT ont été observées peu après l'amorce du traitement par SIGNIFOR LAR, pour atteindre leur valeur maximale au cours du premier mois de traitement (de manière moins marquée chez les patients ayant reçu 10 mg que chez les patients ayant reçu 30 mg) et revenir ensuite à des valeurs proches des taux initiaux après 3 mois. Les valeurs moyennes sont demeurées à l'intérieur des plages normales en tout temps. Des augmentations des taux de transaminases (ALAT ou ASAT supérieures à 3 fois la LSN mais inférieures à 5 fois la LSN) ont été signalées chez 21 patients (14 %), à une fréquence semblable dans les deux groupes (13,5 % et 14,5 % dans les groupes ayant reçu 10 mg et 30 mg, respectivement). Dans les deux groupes de

traitement (10 mg et 30 mg), 7 patients (4,7 %) ont présenté une élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 5 fois la LSN mais inférieure à 8 fois la LSN, 1 patient (1,3 %) du groupe ayant reçu 30 mg a présenté un taux d'ALAT supérieur à 8 fois la LSN, et aucun patient n'a présenté d'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 10 fois la LSN. Dans le groupe ayant reçu 30 mg, des élévations du taux de bilirubine totale supérieures à 2 fois la LSN ont été rapportées chez 2 patients (2,6 %), dont 1 (1,3 %) a présenté une élévation supérieure à 3 fois la LSN. Un patient a présenté une augmentation du taux d'ALAT/ASAT à plus de 3 fois la LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale 2 fois supérieure à la LSN et du taux de phosphatase alcaline inférieure ou égale à 2 fois la LSN (satisfaisant ainsi aux critères biochimiques de la loi de Hy, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes); toutes ont été observées uniquement en présence d'une cholélithiase, d'une cholécystite et d'une pancréatite considérées comme des effets indésirables graves, qui se sont résorbées après l'arrêt du traitement par SIGNIFOR LAR. Mis à part ce patient, aucun autre patient n'a présenté d'effet indésirable hépatique de grade 4. Des effets indésirables liés à l'innocuité hépatique ont été rapportés chez 30 patients (20 %); il s'agissait principalement d'une hausse de la gamma-glutamyl-transférase (8,7 %) et d'une hausse de l'ALAT (7,3 %) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Maladie de Cushing*). Un patient (0,7 %) a rapporté un effet indésirable grave et 4 patients (2,7 %; 2 patients dans chaque groupe de traitement) ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables touchant l'innocuité hépatique.

Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique avant la mise en route du traitement par SIGNIFOR LAR, 2 ou 3 semaines après la mise en route, 3 semaines après l'administration de chaque dose pendant les 3 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois par la suite selon les indications cliniques. On recommencera à surveiller étroitement la fonction hépatique après chaque augmentation de la dose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

Il faut surveiller de près les patients chez lesquels on a observé une élévation des taux de transaminases jusqu'à ce que ces taux reviennent aux valeurs mesurées avant le début du traitement. Si le taux d'ALAT est supérieur à 3 fois la LSN, mais inférieur à 5 fois la LSN, il convient de répéter les mesures dans les 48 heures. Si l'on obtient la confirmation que ce taux est inférieur à 5 fois la LSN, il faut refaire les mesures toutes les 48 heures. Il faudra interrompre le traitement par SIGNIFOR LAR si le taux d'ALAT s'élève à plus de 5 fois la LSN. Il faut mettre fin au traitement par SIGNIFOR LAR si le taux d'ALAT s'élève à 5 fois la LSN ou plus, en cas d'élévation soutenue du taux d'ASAT, en présence de taux d'ALAT ou d'ASAT plus de 3 fois plus élevés que la LSN alors que la bilirubinémie est plus de 2 fois plus élevée que la LSN, ou encore en cas d'apparition d'un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une atteinte hépatique cliniquement importante. Après l'abandon du traitement par SIGNIFOR LAR, il faut surveiller l'état du patient jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. Le traitement ne doit pas être repris. La prudence est de mise lorsque l'on administre SIGNIFOR LAR en concomitance avec des médicaments qui sont susceptibles d'avoir des effets hépatotoxiques.

On a signalé des élévations simultanées du taux d'ALAT ou d'ASAT (telles que celui-ci était supérieur à 3 fois la LSN) et de la bilirubinémie totale (telles que celle-ci était supérieure ou égale à 2 fois la LSN) satisfaisant aux critères définis dans la loi de Hy, dans les 4 à 10 jours qui ont suivi l'instauration du traitement par SIGNIFOR, la préparation de pasiréotide pour injection sous-

cutanée, chez 3 volontaires sains et chez un patient atteint de la maladie de Cushing. Ces cas se sont déclarés peu après le début du traitement, et le patient atteint de la maladie de Cushing a eu un ictère. Les taux de transaminases se sont normalisés après l'arrêt du traitement par SIGNIFOR. Un patient atteint de la maladie de Cushing traité par SIGNIFOR LAR a présenté une augmentation des taux d'ALAT/ASAT à plus de 3 fois la LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale 2 fois supérieure à la LSN et du taux de phosphatase alcaline inférieure ou égale à 2 fois la LSN (satisfaisant ainsi aux critères biochimiques de la loi de Hy); toutes ont été observées en présence d'une cholélithiase, d'une cholécystite aiguë et d'une pancréatite œdémateuse considérées comme des effets indésirables graves (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques, Enzymes hépatiques*).

### **Fonction biliaire**

Durant les essais cliniques sur le pasiréotide, des cas de cholélithiase (calculs biliaires) ont été fréquemment signalés. Au cours des essais cliniques sur l'acromégalie, des cas de cholélithiase ont été rapportés chez 33 % des patients traités par SIGNIFOR LAR dont l'acromégalie n'avait jamais été traitée et chez 10 % et 13 % de ceux dont l'acromégalie avait été réfractaire au traitement antérieur (dose de 40 mg et de 60 mg, respectivement) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Acromégalie*). Au cours des essais cliniques sur la maladie de Cushing, une cholélithiase a été signalée chez 33 % des patients atteints de la maladie de Cushing traités par SIGNIFOR LAR, la fréquence ayant été supérieure dans le groupe recevant la plus forte dose (20 % et 45 % chez les patients recevant la dose de 10 mg et de 30 mg, respectivement) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Maladie de Cushing*).

Des cas de cholangite, lesquels ont entraîné de graves complications comme une cholécystite ou une cholangite ayant parfois commandé une cholécystectomie, ont été rapportés après la commercialisation de SIGNIFOR LAR.

L'examen échographique de la vésicule biliaire est par conséquent recommandé avant le début du traitement par SIGNIFOR LAR ainsi qu'à intervalles de 6 à 12 mois durant celui-ci (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). La présence de calculs biliaires chez les patients recevant SIGNIFOR LAR est asymptomatique dans la plupart des cas. Le traitement de la cholélithiase symptomatique doit être conforme aux normes de pratique clinique. Si l'on soupçonne des complications d'une cholélithiase, il faut mettre fin à l'emploi de SIGNIFOR LAR et traiter le patient en conséquence.

### **Fonction pancréatique**

Des hausses de la lipasémie et de l'amylasémie ont été observées chez les patients qui ont reçu du pasiréotide dans le cadre des études cliniques; ces hausses étaient prononcées chez les patients qui avaient une atteinte rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*). La pancréatite est un effet indésirable qui peut survenir durant le traitement par SIGNIFOR LAR, en raison du lien entre la cholélithiase et la pancréatite aiguë. Au cours de l'essai sur la maladie de Cushing, 6 patients (4 %) traités par SIGNIFOR LAR ont présenté des manifestations indésirables de pancréatite (2,7 % et 5,3 % des patients qui ont reçu les doses de 10 mg et de 30 mg, respectivement) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques, Enzymes pancréatiques, Maladie de Cushing*). La lipasémie et l'amylasémie

se sont normalisées avec la poursuite du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

### **Fonction rénale**

Il faut corriger toute hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie avant d'entreprendre le traitement par SIGNIFOR LAR et surveiller périodiquement les taux d'électrolytes durant le traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). La prudence s'impose en présence d'affections (diarrhée) ou en cas de traitement concomitant (diurétique) qui peuvent entraîner un déséquilibre électrolytique.

Il faut éviter d'administrer SIGNIFOR LAR avec des médicaments qui peuvent perturber l'équilibre électrolytique, notamment : les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques apparentés; les laxatifs et les lavements; l'amphotéricine B; et les corticostéroïdes à forte dose.

Dans le cadre d'une étude clinique portant sur l'administration d'une dose unique de pasiréotide à 900 µg par voie sous-cutanée à des patients qui avaient des atteintes rénales de différents degrés de gravité, des augmentations de grade 3 ou 4 de l'amylasémie, de la lipasémie et de l'uricémie et des diminutions de grade 3 de l'hémoglobininémie ont été observées chez les sujets qui présentaient une insuffisance rénale grave ou terminale. Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

### **Fertilité**

On ne sait pas si SIGNIFOR LAR a des effets sur la fertilité chez l'humain. Les bienfaits thérapeutiques procurés par la diminution du taux de somatotrophine et la normalisation du taux d'IGF-1 chez les patientes atteintes d'acromégalie permettraient de rétablir la fertilité. De façon similaire, les bienfaits thérapeutiques d'une réduction ou de la normalisation de la cortisolémie chez les femmes atteintes de la maladie de Cushing traitées par le pasiréotide pourraient également donner lieu à une amélioration de la fertilité. Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception adéquate durant le traitement par SIGNIFOR LAR (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*). Des études sur l'administration sous-cutanée de pasiréotide à des rats ont démontré que cet agent influe sur les paramètres de la reproduction chez les femelles (*voir TOXICOLOGIE*). La pertinence clinique de ces effets chez l'humain demeure inconnue.

### **Populations particulières**

**Femmes aptes à procréer :** SIGNIFOR LAR ne doit pas être employé chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent aucune méthode de contraception ni dans les quelque 2 mois précédant la conception. Durant les études menées chez l'animal, le pasiréotide s'est révélé nocif pour le fœtus en développement. On recommande donc aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de

contraception efficace pendant leur traitement par le pasiréotide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fertilité**).

**Femmes enceintes** : SIGNIFOR LAR ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes. Aucune étude comparative adéquate n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Les résultats d'études comportant l'injection sous-cutanée de pasiréotide chez des animaux font état d'effets toxiques sur la reproduction (voir **TOXICOLOGIE**). Le risque pour l'humain demeure inconnu.

**Femmes qui allaitent** : SIGNIFOR LAR ne doit pas être administré à la mère qui allaite. On ignore si le pasiréotide passe dans le lait maternel. Selon des données recueillies chez des rates qui avaient reçu du pasiréotide par voie sous-cutanée, ce produit passe dans le lait des rates (voir **TOXICOLOGIE**). On ne peut écarter tout risque pour le nourrisson.

**Enfants (< 18 ans)** : Étant donné que l'on ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de SIGNIFOR LAR chez les patients âgés de moins de 18 ans, cet agent ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Enfants**).

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Il existe peu de données sur l'emploi de SIGNIFOR LAR chez le patient atteint d'acromégalie et très peu de données sur l'emploi du médicament chez le patient atteint de la maladie de Cushing âgés de plus de 65 ans. Par ailleurs, le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur SIGNIFOR LAR n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse thérapeutique observée chez ces derniers diffère de celle observée chez des patients plus jeunes (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Personnes âgées**).

**Insuffisance rénale** : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance rénale. SIGNIFOR LAR doit être employé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale grave ou terminale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**Insuffisance hépatique** : L'emploi de SIGNIFOR LAR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Maladie de Cushing** : La réponse du patient doit être évaluée 1 mois après la mise en route du traitement et périodiquement par la suite. L'abandon du traitement doit être envisagé chez le patient qui ne tire aucun bienfait clinique de SIGNIFOR LAR (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification de la dose, Maladie de Cushing**).

**Cyclosporine** : Il faut surveiller la concentration de cyclosporine afin de la maintenir dans la

marge thérapeutique (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

**Électrocardiographie :** Il est recommandé de réaliser une ECG avant le début du traitement par SIGNIFOR LAR (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). La surveillance des effets du pasiréotide sur l'intervalle QTc, la fréquence cardiaque et la conduction AV est conseillée environ 21 jours après le début du traitement et aussi souvent par la suite que l'état clinique le justifie (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire**).

**Électrolytes :** Il faut corriger toute hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie avant d'entreprendre le traitement par SIGNIFOR LAR et surveiller périodiquement les taux d'électrolytes durant le traitement (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire et Fonction rénale**).

**Échographie de la vésicule biliaire :** L'examen échographique de la vésicule biliaire est recommandé avant le début du traitement par SIGNIFOR LAR ainsi qu'à intervalles de 6 à 12 mois durant celui-ci (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction biliaire**).

**Glycémie :** Il faut mesurer la glycémie (GAJ ou taux d'HbA<sub>1c</sub>) avant d'entreprendre l'administration de pasiréotide (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Cette surveillance doit être faite toutes les semaines durant les 3 premiers mois du traitement, puis au moins une fois par mois dès lors que le patient recevra une dose fixe de cet agent. Après chaque augmentation de la dose, il faut reprendre les mesures hebdomadaires de la glycémie pendant 3 mois (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Métabolisme du glucose**).

**Hématologie :** Il faut surveiller régulièrement les paramètres de la coagulation (temps de prothrombine et temps de céphaline) chez les patients qui reçoivent SIGNIFOR LAR en concomitance avec des anticoagulants (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

**Hypocortisolisme :** Il est nécessaire de surveiller l'apparition de manifestations d'hypocortisolisme et d'apprendre au patient à reconnaître ces manifestations (p. ex. faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyponatrémie ou hypoglycémie) (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypocortisolisme**).

**Lipasémie :** Il faut mesurer le taux de lipase avant d'amorcer un traitement par SIGNIFOR LAR, puis périodiquement pendant le traitement, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale grave ou terminale (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction**

**hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction pancréatique).**

**Paramètres hépatiques :** Il est recommandé d'évaluer la fonction hépatique avant la mise en route du traitement par SIGNIFOR LAR (*voir CONTRE-INDICATIONS*). La fonction hépatique doit aussi être évaluée 2 ou 3 semaines après la mise en route, 3 semaines après l'administration de chaque dose pendant les 3 premiers mois du traitement, puis tous les 3 mois par la suite selon les indications cliniques. On recommencera à surveiller étroitement la fonction hépatique après chaque augmentation de la dose (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction hépatique*).

**Fonction hypophysaire :** Il faut mesurer les paramètres de la fonction hypophysaire (p. ex. fonction thyroïdienne; taux de thyrostimuline ou de thyroxine libre [fonction surrénalienne]; taux de corticotrophine [ACTH]/cortisol et de somatotrophine/d'IGF [fonction gonadique]) avant la mise en route du traitement par SIGNIFOR LAR et périodiquement durant le traitement, selon l'état clinique du patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hormones hypophysaires*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

Les profils d'innocuité de SIGNIFOR LAR observés dans les indications d'acromégalie et de maladie de Cushing sont en grande partie similaires.

### ***Acromégalie***

En tout, 446 patients atteints d'acromégalie ont reçu SIGNIFOR LAR dans le cadre des deux études déterminantes de phase III sur cet agent, soit une étude sur les cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée (N = 178) et une étude sur les cas d'acromégalie réfractaire à certains analogues de la somatostatine (octréotide à longue durée d'action et lanréotide; N = 125). Dans la première étude, 81 autres patients auxquels on avait attribué l'octréotide à longue durée d'action lors de la répartition aléatoire et dont l'acromégalie n'avait pas été maîtrisée de manière satisfaisante par cet agent après 12 mois sont passés au pasiréotide à longue durée d'action et ont été classés parmi les patients atteints d'acromégalie réfractaire pour l'analyse des données groupées.

D'après les données groupées de ces deux études déterminantes, la fréquence globale des effets indésirables (nombre de cas par 100 années-patients d'exposition) a été de 53,2, et les effets indésirables les plus fréquents (fréquence > 10) ont été l'hyperglycémie, la cholélithiase, la diarrhée et le diabète. Par ailleurs, 5 cas d'effets indésirables (par 100 années-patients d'exposition) ont mené à l'abandon de l'étude et 39,2 cas d'effets indésirables (par 100 années-patients d'exposition) ont nécessité une intervention clinique (modification de la posologie/interruption du traitement ou ajout d'un autre traitement). Les effets indésirables liés à l'hyperglycémie sont ceux qui ont le plus souvent mené à l'abandon du traitement (4,0 cas par 100 années-patients d'exposition) ou nécessité une intervention clinique (30,6 cas par 100 années-patients d'exposition). La fréquence globale des effets indésirables graves s'est chiffrée à 4,1 cas par 100 années-patients d'exposition. Les effets indésirables graves les plus fréquents (> 0,1 cas



par 100 années-patients d'exposition) ont été les suivants : cholélithiase, diabète, hyperglycémie, cholécystite et cholécystite aiguë. On a enregistré 5 décès durant le traitement, mais on n'a présumé en aucun cas qu'ils étaient liés à ce dernier.

### ***Maladie de Cushing***

Les données d'innocuité présentées ci-dessous ont été recueillies au cours de l'étude clinique de phase III G2304 réalisée chez 150 patients atteints de la maladie de Cushing qui ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir une dose initiale de 10 mg ou de 30 mg de SIGNIFOR LAR tous les 28 jours, qui pouvait par la suite être augmentée progressivement jusqu'à une dose maximale de 40 mg de SIGNIFOR LAR tous les 28 jours après 4 mois de traitement. L'analyse de l'innocuité qui suit est fondée sur les données obtenues jusqu'au moment où tous les patients avaient soit pris le traitement durant 12 mois soit abandonné celui-ci. La durée médiane d'exposition s'établissait à 14,8 mois (de 0,9 à 45,8 mois) chez les patients traités par SIGNIFOR LAR à la dose initiale recommandée de 10 mg tous les 28 jours et à 12,5 mois (de 0,9 à 42,6 mois) chez les patients traités par SIGNIFOR LAR à la dose initiale de 30 mg tous les 28 jours.

Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence  $\geq 20\%$ ) étaient l'hyperglycémie, la diarrhée, la cholélithiase et le diabète. La fréquence et la gravité des effets indésirables avaient tendance à être plus élevées dans le groupe ayant amorcé le traitement à la dose élevée de 30 mg, mais ce n'était pas le cas pour tous les effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents exigeant un ajustement de la dose à la baisse ou une interruption temporaire du traitement ont été rapportés chez 38 patients (25 %); les plus fréquents (fréquence  $\geq 2\%$ ) ont été l'insuffisance surrénalienne, le diabète, l'hyperglycémie, la maladie d'Addison et une baisse de la cortisolémie. Des effets indésirables menant à l'abandon de l'étude ont été signalés chez 19 patients (12,7 %); les plus fréquents (fréquence  $> 1\%$ ) ont été le diabète, l'hyperglycémie, la cholélithiase et une hausse du taux d'alanine aminotransférase. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 12 patients (8 %); les plus fréquents (fréquence  $> 1\%$  chez l'ensemble des patients) ont été la cholélithiase [3 cas (2 %)] et une baisse de cortisolémie [2 cas (1,3 %)]. Deux patients sous traitement sont décédés (tous deux dans le groupe recevant la dose de 30 mg), mais aucun de ces décès n'a été associé au médicament à l'étude.

## Effets indésirables observés durant les essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour en évaluer la fréquence.*

### **Acromégalie**

Les Tableaux 1 et 2 présentent les effets indésirables qui ont été signalés chez au moins 1 % des patients durant les deux études cliniques déterminantes (études C2305 et C2402, voir **ESSAIS CLINIQUES, Acromégalie**), selon les groupes de traitement formés en fonction de la dose lors de la répartition aléatoire.

**Tableau 1 Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets atteints d'acromégalie recevant SIGNIFOR LAR à 40 mg durant l'étude déterminante de phase III C2305**

Effet indésirable	Phase principale et phase de prolongation de l'étude C2305 (durée moyenne de l'exposition : 75 semaines) dans le groupe SIGNIFOR LAR Cas d'acromégalie jamais traitée	
	SIGNIFOR LAR 40 mg* n (%) N = 178	SANDOSTATIN <sup>MD</sup> LAR <sup>MD</sup> 20 mg n (%) N = 180
<b>Systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Anémie microcytaire	3 (1,7)	3 (1,7)
Anémie	4 (2,2)	1 (0,6)
<b>Fonction cardiaque</b>		
Bradycardie sinusale	11 (6,2)	8 (4,4)
Bradycardie	5 (2,8)	2 (1,1)
Bloc AV du premier degré	3 (1,7)	2 (1,1)
<b>Système endocrinien</b>		
Insuffisance surrénalienne	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	59 (33,1)	73 (40,6)
Douleurs abdominales	23 (12,9)	32 (17,8)
Nausées	15 (8,4)	26 (14,4)
Distension abdominale	17 (9,6)	17 (9,4)
Flatulences	8 (4,5)	11 (6,1)
Vomissements	7 (3,9)	10 (5,6)
Douleurs épigastriques	7 (3,9)	9 (5,0)
Constipation	5 (2,8)	10 (5,6)
Dyspepsie	3 (1,7)	5 (2,8)
Malaise abdominal	4 (2,2)	1 (0,6)
Douleur gastro-intestinale	4 (2,2)	1 (0,6)
<b>Organisme entier et point d'administration</b>		
Douleur au point d'injection	13 (7,3)	9 (5,0)
Fatigue	8 (4,5)	5 (2,8)
Douleur thoracique non cardiaque	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Voies hépatobiliaires</b>		
Cholélithiase	55 (30,9)	66 (36,7)

Stéatose hépatique	6 (3,4)	6 (3,3)
Dilatation des voies biliaires	4 (2,2)	8 (4,4)
Polype vésiculaire	3 (1,7)	3 (1,7)
Cholécystite	3 (1,7)	2 (1,1)
Cholécystite aiguë	2 (1,1)	1 (0,6)
Kyste hépatique	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>		
Diarrhée faisant suite à une intervention	3 (1,7)	2 (1,1)
<b>Paramètres biologiques</b>		
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	17 (9,6)	16 (8,9)
Hausse de la glycémie	15 (8,4)	6 (3,3)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	10 (5,6)	7 (3,9)
Hausse de la lipasémie	8 (4,5)	9 (5,0)
Hausse du taux d'hémoglobine glyquée	10 (5,6)	4 (2,2)
Allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG	4 (2,2)	8 (4,4)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	7 (3,9)	5 (2,8)
Hausse de la bilirubinémie	6 (3,4)	3 (1,7)
Perte de poids	4 (2,2)	3 (1,7)
Hausse de l'uricémie	5 (2,8)	1 (0,6)
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	2 (1,1)	4 (2,2)
Hausse de la triglycéridémie	2 (1,1)	3 (1,7)
Hausse du taux sanguin de lactate déshydrogénase	3 (1,7)	1 (0,6)
Baisse du taux sanguin de thyroestimuline	2 (1,1)	1 (0,6)
Hausse du taux sanguin de thyroestimuline	2 (1,1)	1 (0,6)
Hausse de la bilirubinémie (conjuguée)	2 (1,1)	0
Hausse de l'amylasémie	2 (1,1)	0
Hausse de la lipidémie	2 (1,1)	0
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Hyperglycémie	50 (28,1)	13 (7,2)
Diabète	35 (19,7)	7 (3,9)
Diabète de type 2	11 (6,2)	0
Diminution de l'appétit	6 (3,4)	5 (2,8)
Hypoglycémie	3 (1,7)	7 (3,9)
Anomalie de la glycémie à jeun	6 (3,4)	0
Anomalie de la tolérance au glucose	3 (1,7)	1 (0,6)
Hyperuricémie	3 (1,7)	0
Hyperlipidémie	2 (1,1)	1 (0,6)
Hypertriglycéridémie	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Appareil locomoteur et tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	2 (1,1)	5 (2,8)
Spasmes musculaires	2 (1,1)	4 (2,2)
Dorsalgie	2 (1,1)	3 (1,7)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	12 (6,7)	12 (6,7)
Maux de tête	9 (5,1)	14 (7,8)
Syncope	3 (1,7)	0
Léthargie	2 (1,1)	0
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>		
Alopécie	28 (15,7)	26 (14,4)
Sécheresse de la peau	2 (1,1)	0
Prurit	2 (1,1)	0
<b>Système vasculaire</b>		
Hypertension	3 (1,7)	2 (1,1)

*\*Après les 3 ou 6 premiers mois du traitement (atteinte de l'état d'équilibre), il était permis d'augmenter les doses de SIGNIFOR LAR et de SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> pour les porter respectivement à 60 et à 30 mg si l'évaluation des paramètres biochimiques montrait que le taux moyen de somatotrophine était égal ou supérieur à 2,5 µg/L et/ou que le taux d'IGF-1 dépassait la LSN (compte tenu de l'âge et du sexe du patient).*

**Tableau 2 Effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets atteints d'acromégalie recevant SIGNIFOR LAR à 40 mg ou à 60 mg durant l'étude déterminante de phase III C2402**

Effet indésirable	Phase principale de l'étude C2402 (durée moyenne de l'exposition : 24 semaines) Cas d'acromégalie réfractaire au traitement		
	SIGNIFOR LAR 40 mg n (%) N = 63	SIGNIFOR LAR 60 mg n (%) N = 62	Agent de comparaison actif n (%) N = 66
<b>Systèmes sanguin et lymphatique</b>			
Anémie	2 (3,2)	0	0
<b>Système endocrinien</b>			
Insuffisance surrénalienne	1 (1,6)	0	0
<b>Appareil oculaire</b>			
Irritation oculaire	0	1 (1,6)	0
<b>Appareil digestif</b>			
Diarrhée	7 (11,1)	12 (19,4)	1 (1,5)
Douleurs abdominales	4 (6,3)	3 (4,8)	0
Nausées	1 (1,6)	2 (3,2)	0
Dyspepsie	0	1 (1,6)	0
Langue chargée	0	1 (1,6)	0
Distension abdominale	1 (1,6)	0	1 (1,5)
Douleurs épigastriques	1 (1,6)	0	0
Constipation	2 (3,2)	0	0
Flatulences	3 (4,8)	0	1 (1,5)
Douleur gastro-intestinale	1 (1,6)	0	0
Vomissements	1 (1,6)	0	0
<b>Organisme entier et point d'administration</b>			
Asthénie	0	2 (3,2)	0
Fatigue	1 (1,6)	2 (3,2)	0
Troubles de la démarche	0	1 (1,6)	0
Douleur au point d'injection	0	1 (1,6)	2 (3,0)
<b>Voies hépatobiliaires</b>			
Cholélithiase	6 (9,5)	7 (11,3)	8 (12,1)
Colique hépatique	1 (1,6)	0	0
Lésion hépatique	1 (1,6)	0	0
<b>Infections et infestations</b>			
Pharyngite	1 (1,6)	0	0
Cellulite vulvaire	1 (1,6)	0	0
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>			
Plaie	0	1 (1,6)	0
Érythème solaire	1 (1,6)	0	0
<b>Paramètres biologiques</b>			
Hausse de la glycémie	3 (4,8)	4 (6,5)	0
Hausse du taux d'hémoglobine glyquée	0	2 (3,2)	0

Hausse du taux d'alanine aminotransférase	0	1 (1,6)	0
Baisse de l'albuminémie	0	1 (1,6)	0
Hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline	0	1 (1,6)	0
Hausse de la créatininémie	0	1 (1,6)	0
Hausse de l'urée sanguine	0	1 (1,6)	0
Hausse de l'uricémie	0	1 (1,6)	0
Hausse du taux sanguin de gamma-glutamyl-transférase	0	1 (1,6)	1 (1,5)
Glycosurie	0	1 (1,6)	0
Perte de poids	0	1 (1,6)	0
Baisse de la magnésémie	1 (1,6)	0	0
Diminution de la tolérance au glucose	1 (1,6)	0	0
<b>Métabolisme et nutrition</b>			
Hyperglycémie	21 (33,3)	18 (29,0)	4 (6,1)
Diabète	12 (19,0)	16 (25,8)	3 (4,5)
Anomalie de la tolérance au glucose	1 (1,6)	3 (4,8)	3 (4,5)
Diabète de type 2	0	2 (3,2)	1 (1,5)
Intolérance au glucose	0	1 (1,6)	0
Diabète non maîtrisé	0	1 (1,6)	0
Anomalie de la glycémie à jeun	1 (1,6)	0	0
<b>Appareil locomoteur et tissus conjonctifs</b>			
Arthralgie	0	1 (1,6)	0
Spasmes musculaires	1 (1,6)	0	0
<b>Système nerveux</b>			
Étourdissements	4 (6,3)	1 (1,6)	0
Maux de tête	1 (1,6)	1 (1,6)	0
<b>Facultés mentales</b>			
Agitation	0	1 (1,6)	0
Trouble affectif	1 (1,6)	0	0
<b>Appareil reproducteur et seins</b>			
Dysfonction érectile	0	1 (1,6)	0
Menstruations irrégulières	1 (1,6)	0	0
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>			
Alopécie	1 (1,6)	4 (6,5)	0
<b>Système vasculaire</b>			
Bouffées vasomotrices	0	1 (1,6)	0
Hypertension	0	1 (1,6)	0

### **Effets indésirables rapportés moins souvent (< 1 %) durant les essais cliniques**

Voici la liste de tous les effets indésirables notables survenus chez moins de 1 % des patients durant les deux études de phase III :

**Fonction cardiaque :** angine de poitrine, trouble de la conduction, palpitations, extrasystoles supraventriculaires

**Organes de l'audition et de l'équilibre :** hypoacousie

**Système endocrinien :** déficit en somatotrophine, hypothyroïdie

**Appareil oculaire :** vision brouillée

**Appareil digestif :** sécheresse de la bouche, selles fréquentes, gastrite, hématochézie, atteinte pancréatique, pancréatite, stéatorrhée, dents fragiles

**Organisme entier et point d'administration :** évolution de la maladie, induration, masse au point d'injection, nodule au point d'injection, malaise, œdème périphérique, soif

**Foie et voies biliaires :** cholélithiase, colique hépatique, déficit des sécrétions biliaires, atteinte vésiculaire, hypertrophie vésiculaire, hépatomégalie, hyperbilirubinémie

**Infections et infestations :** abcès au point d'injection

**Lésion, intoxication et complications liées à une intervention :** nausées liées à une intervention

**Paramètres biologiques :** hausse de la calcémie, hausse de la cholestérolémie, baisse de la cortisolémie, baisse de la magnésémie, hausse de la magnésémie, baisse de la natrémie, hausse de l'urée sanguine, baisse de l'uricémie, sous-décalage du segment ST à l'ECG, diminution de l'amplitude de l'onde T à l'ECG, onde T diphasique à l'ECG, inversion de l'onde T à l'ECG, baisse du taux de lipoprotéines de haute densité, baisse du taux d'IGF-1, résultats anormaux aux examens d'imagerie du foie, baisse du taux de lipoprotéines de faible densité, hausse du taux de lipoprotéines de faible densité, baisse de la protéinémie totale, élévation des taux de transaminases

**Métabolisme et nutrition :** cholestéroléose, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypoalbuminémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, absence de la sensation de satiété

**Appareil locomoteur et tissus conjonctifs :** hypercréatininémie, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, myalgie, myosite, douleur aux mains et aux pieds

**Néoplasmes bénins, malins et non précisés :** hémangiome

**Système nerveux :** coma hyperglycémique, troubles de l'attention, somnolence

**Facultés mentales :** humeur dépressive, insomnie

**Appareil urinaire :** hématurie, néphropathie

**Appareil reproducteur et seins :** hyperplasie bénigne de la prostate, hémorragie vaginale

**Appareil respiratoire, thorax et médiastin :** toux, hoquet

**Peau et tissus sous-cutanés :** hyperhidrose, éruption généralisée, rosacée, urticaire

**Système vasculaire :** bouffées vasomotrices

### ***Maladie de Cushing***

Le Tableau 3 ci-dessous présente les effets indésirables dont la fréquence était supérieure ou égale à 2 % (dans l'un ou l'autre des 2 groupes de doses) dans le cadre de l'étude clinique déterminante sur la maladie de Cushing (étude G2304; voir **ESSAIS CLINIQUES, *Maladie de Cushing***), selon les groupes de traitement formés en fonction de la dose lors de la répartition aléatoire.

**Tableau 3 Effets indésirables survenus chez au moins 2 % des sujets atteints de la maladie de Cushing recevant SIGNIFOR LAR à 10 mg ou à 30 mg durant l'étude de phase III G2304**

Effet indésirable	Étude G2304 (durée moyenne de l'exposition : 68 semaines)		
	SIGNIFOR LAR 10 mg n (%) N = 74	SIGNIFOR LAR 30 mg n (%) N = 76	Dans l'ensemble n (%) N = 150
<b>Systèmes sanguin et lymphatique</b>			
Anémie	0	4 (5,3)	4 (2,7)
<b>Fonction cardiaque</b>			
Bradycardie sinusale**	3 (4,1)	4 (5,3)	7 (4,7)
<b>Organes de l'audition et de l'équilibre</b>			
Vertige	2 (2,7)	0	2 (1,3)
<b>Système endocrinien</b>			
Insuffisance surrénalienne	3 (4,1)	5 (6,6)	8 (5,3)
Maladie d'Addison	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)
<b>Appareil digestif</b>			
Diarrhée	21 (28,4)	27 (35,5)	48 (32,0)
Douleurs abdominales***	13 (17,6)	16 (21,1)	29 (19,3)
Nausées	11 (14,9)	11 (14,5)	22 (14,7)
Constipation	4 (5,4)	1 (1,3)	5 (3,3)
Flatulences	3 (4,1)	2 (2,6)	5 (3,3)
Vomissements	3 (4,1)	1 (1,3)	4 (2,7)
Selles fréquentes	2 (2,7)	0	2 (1,3)



Effet indésirable	Étude G2304 (durée moyenne de l'exposition : 68 semaines)		
	SIGNIFOR LAR 10 mg n (%) N = 74	SIGNIFOR LAR 30 mg n (%) N = 76	Dans l'ensemble n (%) N = 150
<b>Organisme entier et point d'administration</b>			
Fatigue****	13 (17,6)	8 (10,5)	21 (14,0)
<b>Voies hépatobiliaires</b>			
Cholélithiase	14 (18,9)	33 (43,4)	47 (31,3)
Cholestase	4 (5,4)	2 (2,6)	6 (4,0)
Cholestérolose de la vésicule biliaire	2 (2,7)	4 (5,3)	6 (4,0)
Lésion hépatique	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,7)
Colique hépatique	0	2 (2,6)	2 (1,3)
Atteinte vésiculaire	0	2 (2,6)	2 (1,3)
Anomalie de la fonction hépatique	0	2 (2,6)	2 (1,3)
<b>Paramètres biologiques</b>			
Hausse de la glycémie	6 (8,1)	7 (9,2)	13 (8,7)
Hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase	7 (9,5)	3 (3,9)	10 (6,7)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	5 (6,8)	3 (3,9)	8 (5,3)
Hausse du taux d'hémoglobine glyquée	4 (5,4)	4 (5,3)	8 (5,3)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	3 (4,1)	1 (1,3)	4 (2,7)
Baisse de la cortisolémie	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,7)
Hausse de la lipasémie	0	4 (5,3)	4 (2,7)
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	1 (1,4)	2 (2,6)	3 (2,0)
Baisse du facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (1,3)
<b>Métabolisme et nutrition</b>			
Hyperglycémie	35 (47,3)	35 (46,1)	70 (46,7)
Diabète*	16 (21,6)	22 (28,9)	38 (25,3)
Diminution de l'appétit	2 (2,7)	8 (10,5)	10 (6,7)
Anomalie de la tolérance au glucose	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)
Hypoglycémie	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,7)
Hypercholestérolémie	1 (1,4)	2 (2,6)	3 (2,0)
<b>Appareil locomoteur et tissus conjonctifs</b>			
Dorsalgie	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)
<b>Système nerveux</b>			
Étourdissements	5 (6,8)	0	5 (3,3)
Céphalées	2 (2,7)	3 (3,9)	5 (3,3)
Dysgueusie	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)
<b>Facultés mentales</b>			
Insomnie	2 (2,7)	0	2 (1,3)

Effet indésirable	Étude G2304 (durée moyenne de l'exposition : 68 semaines)		
	SIGNIFOR LAR 10 mg n (%) N = 74	SIGNIFOR LAR 30 mg n (%) N = 76	Dans l'ensemble n (%) N = 150
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>			
Exfoliation cutanée	2 (2,7)	4 (5,3)	6 (4,0)
Prurit	1 (1,4)	3 (3,9)	4 (2,7)
Alopécie	0	3 (3,9)	3 (2,0)
Sécheresse de la peau	0	2 (2,6)	2 (1,3)
<b>Système vasculaire</b>			
Hypertension	2 (2,7)	2 (2,6)	4 (2,7)
* « Diabète » englobe deux termes privilégiés : « diabète » et « diabète de type 2 ».			
** « Bradycardie sinusale » englobe deux termes privilégiés : « bradycardie sinusale » et « bradycardie ».			
*** « Douleurs abdominales » englobe quatre termes privilégiés : « douleur abdominale », « distension abdominale », « malaise abdominal » et « douleurs épigastriques ».			
**** « Fatigue » englobe deux termes privilégiés : « fatigue » et « asthénie ».			

### **Effets indésirables rapportés souvent ( $\geq 1\%$ et $< 2\%$ ) durant les essais cliniques**

Voici la liste des effets indésirables survenus chez les patients atteints de la maladie de Cushing à une fréquence supérieure ou égale à 1 % et inférieure à 2 % (dans l'un ou l'autre des groupes de traitement recevant une dose de 10 mg ou une dose de 30 mg), durant l'étude de phase III G2304 :

**Fonction cardiaque :** palpitations, arythmie supraventriculaire, bloc auriculoventriculaire du premier degré, extrasystoles supraventriculaires.

**Système endocrinien :** déficit en somatotrophine, hyperadrénocorticisme, hypercorticisme, hypothyroïdie.

**Appareil oculaire :** vision brouillée.

**Appareil digestif :** mauvaise haleine, selles anormales, ascite, défécation impérieuse, sécheresse de la bouche, selles pâles, hémorroïdes, pancréatite œdémateuse.

**Organisme entier et point d'administration :** microlithiase, œdème périphérique, douleur, gêne, hypersensibilité au point d'injection, douleur au point d'injection, malaise.

**Voies hépatobiliaires :** polype vésiculaire, kyste biliaire, dilatation des voies biliaires, affection des voies biliaires, cholécystite, cholécystite aiguë, cholécystite chronique, hypertrophie de la vésicule biliaire, stéatose hépatique.

**Infections et infestations :** gastro-entérite.

**Lésions, intoxications et complications d'interventions :** fracture du radius.

**Paramètres biologiques :** hausse de la bilirubinémie, baisse du taux sanguin d'insuline, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, hausse du taux d'amylase, baisse de la corticotrophine sanguine, fluctuation du glucose sanguin, hausse de la natrémie, hausse de l'urée sanguine, allongement de l'intervalle QT confirmé par ECG, onde T d'amplitude diminuée à l'électrocardiogramme, anomalie de repolarisation dans l'électrocardiogramme, anomalies des enzymes hépatiques, allongement du temps de Quick, hausses des transaminases, leucocyte-estérase urinaire positive, gain pondéral.

**Métabolisme et nutrition :** augmentation de l'appétit, déshydratation, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, anomalie de la glycémie à jeun, diabète de type 1.

**Appareil locomoteur et tissus conjonctifs :** arthralgie, enflure des articulations, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique à la poitrine, myalgie, douleur au cou, douleur aux mains et aux pieds.

**Système nerveux :** étourdissement postural, altération de la mémoire, somnolence.

**Facultés mentales :** irritabilité, anxiété, humeur dépressive, trouble du sommeil.

**Appareil urinaire :** atteinte rénale aiguë, nycturie, protéinurie, incontinence urinaire.

**Appareil reproducteur et seins :** ménorragie.

**Appareil respiratoire, thorax et médiastin :** épistaxis.

**Peau et tissus sous-cutanés :** érythème.

**Système vasculaire :** thrombose veineuse profonde, hypotension, hypotension orthostatique.

### **Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques**

#### **Enzymes hépatiques**

On a fait état de cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques chez des sujets sains et des patients qui recevaient du pasiréotide dans le cadre d'études cliniques. Dans l'ensemble des groupes SIGNIFOR LAR des études déterminantes, on a observé des élévations du taux d'ALAT ou d'ASAT à plus de 20 fois la LSN chez un patient (0,2 %), à plus de 10 fois la LSN chez 2 patients (0,3 %), à plus de 8 fois la LSN du taux d'ALAT chez 1 patient (0,2 %), à plus de 5 fois la LSN chez 11 patients (2 %) et à plus de 3 fois la LSN chez 33 patients (6 %). Des élévations de la bilirubinémie totale telles que celle-ci était supérieure ou égale à 2 fois la LSN ont été observées chez 11 patients (2 %).

Dans quatre cas, on a observé l'élévation simultanée du taux d'ALAT (portant ce taux à plus de 3 fois la LSN) et de la bilirubinémie (portant ce taux à plus de 2 fois la LSN) pendant l'emploi de la préparation de pasiréotide pour injection sous-cutanée. Tous les cas d'élévation simultanée du taux d'ALAT et de la bilirubinémie ont été cernés au cours des 10 premiers jours de traitement. Les résultats des analyses fonctionnelles hépatiques sont revenus à leurs valeurs initiales après l'arrêt du traitement. Un patient atteint de la maladie de Cushing traité par SIGNIFOR LAR a présenté une augmentation des taux d'ALAT/ASAT à plus de 3 fois la LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale 2 fois supérieures à la LSN et du taux de phosphatase alcaline inférieure ou égale à 2 fois la LSN; toutes ont été observées en présence d'une cholélithiase, d'une cholécystite aiguë et d'une pancréatite œdémateuse considérées comme des effets indésirables graves. Des élévations de grade 4 des taux d'enzymes hépatiques ont été rapportées au jour 500 de l'étude G2304. Le traitement a été abandonné, le patient a subi une cholécystectomie et les effets indésirables graves ont disparu; aucune valeur des enzymes hépatiques n'a été signalée après l'abandon du traitement (*voir* **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique, Fonction hépatique, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

## **Troubles du métabolisme du glucose**

### ***Acromégalie***

La hausse de la glycémie plasmatique à jeun (GAJ) a été l'anomalie biologique de grade 3 ou 4 selon les CTC rapportée le plus souvent durant les deux études de phase III sur l'acromégalie. Au cours de l'étude C2305, on a signalé une hausse de la GAJ de grade 3 telle que celle-ci était comprise entre 13,9 et 27,8 mmol/L chez 9,7 et 0,6 % des sujets atteints d'acromégalie recevant respectivement SIGNIFOR LAR et l'agent de comparaison actif, et une hausse de la GAJ de grade 4 telle que celle-ci a dépassé 27,8 mmol/L chez 0,6 et 0 % de ces mêmes sujets. Les effets indésirables du diabète et de l'hyperglycémie ont causé le retrait de 3 (1,7 %) et 2 (1,1 %) sujets qui recevaient respectivement SIGNIFOR LAR et l'agent de comparaison actif pendant la phase principale et celui de 2 (1,1 %) et 0 patients durant la phase de prolongation. Pendant l'étude C2402, on a rapporté une hausse de la GAJ de grade 3 telle que celle-ci était comprise entre 13,9 et 27,8 mmol/L chez 14,3 et 17,7 % des patients qui recevaient SIGNIFOR LAR à raison de 40 et 60 mg respectivement, et chez aucun des sujets qui recevaient l'agent de comparaison actif. Les effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont causé le retrait de 6 (4,8 %) des sujets qui recevaient SIGNIFOR LAR (dont 2 [3,2%]) à raison de 40 mg et 4 [6,5%] à raison de 60 mg).

Dans l'étude C2305, cinq patients dont l'acromégalie n'avait jamais été traitée qui ont été exposés à SIGNIFOR LAR (dont deux patients qui avaient une glycémie normale au départ) ont été hospitalisés en raison d'une glycémie comprise entre 19,82 et 28,08 mmol/L. On n'a rien observé de tel dans le groupe traité par l'agent de comparaison actif. Deux patients atteints d'acromégalie qui avaient reçu l'agent de comparaison actif dans le cadre de l'étude principale et qui sont passés à SIGNIFOR LAR durant la phase de prolongation ont été hospitalisés en raison d'une élévation de la glycémie durant cette phase. Une acidocétose diabétique s'est déclarée chez l'un d'eux.

Dans les deux études, la GAJ et le taux d'HbA<sub>1c</sub> moyens ont atteint leur valeur maximale au cours des 3 premiers mois de traitement par SIGNIFOR LAR. Les hausses de la GAJ et du taux d'HbA<sub>1c</sub> observées durant l'emploi de SIGNIFOR LAR ont cédé à l'arrêt du traitement.

### **Maladie de Cushing**

Une hausse de la GAJ a été l'anomalie biologique de grade 3 selon les *Common Toxicity Criteria* (CTC) la plus fréquemment signalée (14,7 % des patients) au cours de l'étude de phase III G2304 réalisée chez des patients atteints de la maladie de Cushing; aucun cas de grade 4 n'a été relevé. L'augmentation moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> était moins prononcée chez les patients qui avaient une glycémie normale au moment de leur admission à l'étude comparativement aux patients prédiabétiques ou diabétiques (Tableau 4).

**Tableau 4 Variations du taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> (± écart-type) au 12<sup>e</sup> mois par rapport à la glycémie au début de l'étude (étude G2304)**

Glycémie au début de l'étude n = nombre de patients	10 mg tous les 28 jours		30 mg tous les 28 jours	
	Début de l'étude	12 <sup>e</sup> mois	Début de l'étude	12 <sup>e</sup> mois
Patients normoglycémiques	5,3 ± 0,28 (n = 35)	6,4 ± 1,31 (n = 22)	5,1 ± 0,29 (n = 31)	6,5 ± 1,07 (n = 23)
Patients prédiabétiques	5,8 ± 0,33 (n = 12)	6,9 ± 1,14 (n = 8)	5,7 ± 0,25 (n = 12)	7,1 ± 1,54 (n = 9)
Patients diabétiques	6,1 ± 0,67 (n = 27)	7,4 ± 1,40 (n = 18)	6,2 ± 0,69 (n = 33)	7,6 ± 1,41 (n = 21)

L'augmentation de la GAJ moyenne était fréquente au cours du premier mois de traitement. Même si la GAJ a connu une diminution et une stabilisation dans les mois subséquents, elle est restée au-dessus des valeurs initiales pendant toute la durée de l'étude. Au 12<sup>e</sup> mois, la GAJ moyenne était de 125,6 mg/dL dans le groupe de patients recevant une dose de 10 mg et de 128,7 mg/dL dans le groupe de patients recevant une dose de 30 mg. Les taux moyens d'HbA<sub>1c</sub> ont augmenté au 2<sup>e</sup> mois puis sont demeurés relativement stables par la suite. Les hausses de la GAJ et des taux d'HbA<sub>1c</sub> étaient liées à la dose, et ont diminué de façon générale après l'arrêt de SIGNIFOR LAR, en demeurant toutefois au-dessus des valeurs initiales. Le diabète et l'hyperglycémie considérés comme des effets indésirables ont entraîné l'abandon de l'étude chez 3 patients (2,0 %) et 4 patients (2,7 %), respectivement.

Deux patients ont été hospitalisés en raison d'une glycémie élevée se situant sous les 500 mg/dL, et aucun patient n'a présenté d'acidocétose diabétique. Ces deux patients ont mis fin au traitement en raison d'effets indésirables graves, soit l'hyperglycémie dans un cas et l'exacerbation du diabète dans l'autre.

Il faut surveiller la glycémie des patients avant et durant le traitement par SIGNIFOR LAR (*voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

## Enzymes pancréatiques

### *Acromégalie*

Dans l'étude C2305 sur les cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée, on a constaté des hausses asymptomatiques de la lipasémie et du taux d'alpha-amylase chez 31 % et 24 % des patients. Dans l'étude C2402 menée auprès de patients qui avaient déjà reçu un analogue de la somatostatine, on a observé des élévations asymptomatiques du taux d'alpha-amylase chez 10 % des patients sous SIGNIFOR LAR à 40 mg et chez 5 % des patients sous SIGNIFOR LAR à 60 mg. Des élévations asymptomatiques de la lipasémie ont été signalées chez 2 % des patients ayant reçu la dose de 40 mg. La fréquence globale des manifestations indésirables de pancréatite a été de 5,9 par tranche de 100 années-patients d'exposition pour toutes les doses évaluées dans les deux études de phase III.

### *Maladie de Cushing*

Dans l'étude G2304 sur la maladie de Cushing, des élévations des taux de lipase et d'amylase (tous grades confondus) ont été signalées chez 6 patients (4 %) et 1 patient (0,7 %), respectivement. Des élévations de grade 3 du taux de lipase ont été rapportées chez 3 patients (2 %) (2 patients [2,7 %] et 1 patient [1,3 %] dans les groupes ayant reçu la dose de 10 mg et la dose de 30 mg, respectivement), et des élévations de grade 3 du taux d'amylase ont été rapportées chez 1 patient (0,7 %) du groupe ayant reçu la dose de 30 mg. Aucun effet de grade 4 n'a été rapporté. Ces anomalies des épreuves de laboratoire ont été déclarées comme des manifestations indésirables de pancréatite chez 6 patients (4 %) au total (2 patients [2,7 %] dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mg et 4 patients [5,3 %] dans le groupe ayant reçu la dose de 30 mg) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*).

La pancréatite est un effet indésirable qui peut survenir durant l'emploi des analogues de la somatostatine, en raison du lien entre la cholélithiase et la pancréatite aiguë.

## Allongement de l'intervalle QT

### *Acromégalie*

Dans les deux études de phase III sur l'acromégalie, on a rapporté des cas d'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) supérieur à 480 ms chez 4 patients qui avaient reçu SIGNIFOR LAR (3 patients dans l'étude C2305 et 1 patient du groupe ayant reçu la dose de 40 mg dans l'étude C2402), ainsi qu'un allongement de plus de 60 ms de cet intervalle par rapport au départ chez 2 patients traités par SIGNIFOR LAR dans l'étude C2305 (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Acromégalie, et ESSAIS CLINIQUES, Acromégalie*).

### *Maladie de Cushing*

Au cours de l'étude G2304 sur la maladie de Cushing, 2 patients (1,3 %) ont présenté un intervalle QTcF supérieur à 480 ms, et un allongement de l'intervalle QTcF de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale a été rapporté chez 5 patients (3,3 %) traités par SIGNIFOR LAR (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés durant les essais cliniques, Maladie de Cushing, et ESSAIS CLINIQUES, Maladie de Cushing*).

Dans l'ensemble des études déterminantes sur SIGNIFOR LAR, aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF supérieur à 500 ms.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été relevés après la commercialisation de SIGNIFOR LAR. Étant donné que ces effets ont été signalés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer précisément la fréquence.

**Métabolisme et nutrition** : acidocétose diabétique

**Troubles hépatobiliaires** : cholangite

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

La prudence est de mise lorsqu'on administre SIGNIFOR LAR en concomitance avec des médicaments dont on sait qu'ils peuvent avoir des effets hépatotoxiques, ou avec des agents antiarythmiques ou d'autres médicaments qui sont susceptibles d'allonger l'intervalle QT (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Par ailleurs, il faut éviter d'administrer SIGNIFOR LAR avec des médicaments qui peuvent perturber l'équilibre électrolytique.

### **Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses**

Le pasiréotide semble être un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), mais n'est pas un inducteur de ce transporteur membranaire. De plus, employé aux doses thérapeutiques, le pasiréotide ne devrait pas être :

- un substrat du transporteur membranaire BCRP (protéine de résistance au cancer du sein) ni du transporteur de cations organiques de type 1 (OCT1) ou des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP) 1B1, 1B3 ou 2B1;
- un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1), des transporteurs OAT1, OAT3 et OATP 1B1 ou 1B3, des transporteurs OCT1 ou OCT2, de la P-gp, des protéines BCRP ou MRP2 (protéine 2 de multirésistance aux médicaments) ni de la pompe de sortie des sels biliaires (BSEP).

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune étude clinique n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec SIGNIFOR LAR.

**Généralités** : La liste des médicaments qui pourraient interagir avec le pasiréotide n'est pas exhaustive. Il convient donc de consulter les sources d'information actualisée afin de se renseigner sur les médicaments nouvellement homologués qui allongent l'intervalle QTc, qui diminuent la

fréquence cardiaque, qui allongent l'intervalle PR ou qui perturbent l'équilibre électrolytique, et aussi sur les médicaments plus anciens qui se sont récemment révélés avoir de tels effets.

### **Effets des autres médicaments sur SIGNIFOR LAR**

**Médicaments qui allongent l'intervalle QTc :** Éviter d'administrer SIGNIFOR LAR avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque*). Les médicaments qui entraînent l'allongement de l'intervalle QTc et/ou des torsades de pointe comprennent les agents énumérés ci-dessous, entre autres. Les classes chimiques ou pharmacologiques dont certains membres ont provoqué un allongement de l'intervalle QTc et/ou des torsades de pointes figurent dans cette liste :

- antiarythmiques de classe IA, III et IC
- antipsychotiques
- antidépresseurs
- opioïdes
- antibiotiques macrolides et analogues
- antibiotiques de la famille des quinolones
- antipaludéens
- antifongiques azolés
- antagonistes des récepteurs dopaminergiques
- antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>)
- inhibiteurs de la tyrosine kinase
- inhibiteurs de l'histone désacétylase
- agonistes des récepteurs bêta<sub>2</sub>-adrénergiques

**Médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque et/ou allongent l'intervalle PR :** SIGNIFOR LAR entraîne la baisse de la fréquence cardiaque et l'allongement de l'intervalle PR (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque*). Il convient donc d'éviter d'administrer SIGNIFOR LAR avec d'autres médicaments qui ont de tels effets, dont les antiarythmiques, les bêtabloquants, les bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, les glycosides digitaliques, les agonistes des récepteurs alpha<sub>2</sub>-adrénergiques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine -1-phosphate et les inhibiteurs de la protéase du VIH, entre autres.

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

Les effets d'une préparation de vérapamil (inhibiteur de la P-gp) à libération prolongée (doses multiples de 240 mg) sur la pharmacocinétique du pasiréotide pour injection sous-cutanée (dose unique de 600 µg) ont été évalués dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses



menée auprès de volontaires sains. L'administration concomitante de pasiréotide et de vérapamil à libération prolongée n'a influé ni sur les vitesses d'absorption et d'élimination du pasiréotide ni sur l'exposition à ce médicament. Cela dit, elle a entraîné une neutropénie de grade 3, une lymphopénie de grade 3, ainsi que des hausses de la lipasémie et du taux de créatine phosphokinase de grade 4 chez certains patients. Il faut s'abstenir d'administrer le pasiréotide avec des bloqueurs des canaux calciques non dihydropyridiniques, tels que le vérapamil, compte tenu d'un risque d'interaction pharmacodynamique se traduisant par des effets sur la conduction AV (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

On ignore si d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp, comme le kétoconazole, la cyclosporine et la clarithromycine, sont susceptibles d'augmenter la concentration du pasiréotide.

### **Effets de SIGNIFOR LAR sur les autres médicaments**

Il faut éviter d'administrer SIGNIFOR LAR avec des médicaments qui peuvent perturber l'équilibre électrolytique (notamment les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ou les diurétiques apparentés; les laxatifs et les lavements; l'amphotéricine B; et les corticostéroïdes à forte dose).

**Anticoagulants** : L'innocuité de l'association de SIGNIFOR LAR et d'anticoagulants n'a pas été établie. Dans les cas où l'on ne peut éviter d'administrer une telle association, il est essentiel de surveiller régulièrement les paramètres de la coagulation et de modifier la dose des anticoagulants en conséquence (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, et Surveillance et épreuves de laboratoire, Hématologie*).

**Antidiabétiques et insuline** : Durant l'emploi du pasiréotide, il peut être nécessaire de modifier (augmenter ou diminuer) les doses d'insuline et d'antidiabétiques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métabolisme du glucose*).

**Bromocriptine** : L'administration concomitante de SIGNIFOR LAR et de bromocriptine peut entraîner une augmentation de la concentration sanguine de bromocriptine. Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de ce médicament.

**Cyclosporine** : L'administration concomitante de cyclosporine et SIGNIFOR LAR peut entraîner une baisse de la biodisponibilité relative de la cyclosporine. Par conséquent, dans ce cas, il peut être nécessaire de surveiller le patient et de modifier la dose de cyclosporine pour maintenir la concentration de cet agent dans la marge thérapeutique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Cyclosporine*).

**Interactions avec le cytochrome P450/3A4** : Des données limitées incitent à penser que les analogues de la somatostatine pourraient entraîner indirectement le ralentissement de la clairance métabolique des composés biotransformés par l'intermédiaire du système CYP450, par suppression de la sécrétion de la somatotrophine. Les données existantes ne permettent pas d'exclure la possibilité que le pasiréotide ait un tel effet indirect. L'administration de pasiréotide avec des médicaments dont l'indice thérapeutique est faible et qui sont biotransformés principalement par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. quinidine) commande donc la prudence.

### **Interactions médicaments-aliments**

Les interactions entre le pasiréotide et les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicaments-herbe médicinale**

Les interactions entre le pasiréotide et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

L'effet du pasiréotide sur les résultats d'épreuves de laboratoire n'a pas été établi.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification de la dose**

#### ***Acromégalie***

La posologie initiale recommandée dans le traitement de l'acromégalie s'établit à 40 mg de SIGNIFOR LAR administrés par injection intramusculaire profonde, toutes les 4 semaines (28 jours).

On peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 60 mg chez les patients qui peuvent tolérer une telle dose et dont le taux de somatotrophine et/ou d'IGF-1 ne se normalise pas de manière satisfaisante après l'administration de 40 mg de SIGNIFOR LAR durant 3 mois (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Acromégalie, et ESSAIS CLINIQUES, Acromégalie*).

La prise en charge des cas présumés d'effets indésirables ou de réponse thérapeutique excessive (taux d'IGF-1 corrigé en fonction de l'âge et du sexe en deçà de la limite inférieure de la normale) peut exiger une réduction de la dose de SIGNIFOR LAR. La dose peut être abaissée, temporairement ou définitivement, par paliers de 20 mg. Dans ce cas, il est essentiel de surveiller de près l'efficacité du traitement, puisque l'on ne dispose que de données limitées sur l'emploi de la dose de 20 mg.

#### ***Maladie de Cushing***

La posologie initiale recommandée dans le traitement de la maladie de Cushing s'établit à 10 mg de SIGNIFOR LAR administrés par injection intramusculaire profonde, toutes les 4 semaines (28 jours).

La réponse du patient doit être évaluée 1 mois après la mise en route du traitement et périodiquement par la suite (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Maladie de Cushing*). La dose peut être augmentée graduellement tous les 2 à 4 mois en fonction de la réponse et de la tolérance du patient (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Maladie de Cushing, et ESSAIS CLINIQUES, Maladie de Cushing*). La dose maximale de SIGNIFOR LAR utilisée dans le traitement de la maladie de Cushing est de 40 mg tous les 28 jours (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE*). Si aucun bienfait clinique n'est observé à la dose maximale tolérée, il convient d'envisager l'arrêt du traitement.

La prise en charge des cas présumés d'effets indésirables ou de réponse thérapeutique excessive (p. ex. cortisolémie sous la limite inférieure de la normale ou dans la plage inférieure des valeurs normales chez un patient présentant des symptômes évocateurs d'une insuffisance surrénalienne) peut exiger une réduction de la dose de SIGNIFOR LAR (retour à la dose précédente tolérée), l'interruption temporaire du traitement ou son arrêt définitif. Dans le cas des patients recevant 10 mg tous les 28 jours, le traitement peut être interrompu ou abandonné (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypocortisolisme, et Surveillance et épreuves de laboratoire, Hypocortisolisme*).

### ***Passage de la préparation pour injection sous-cutanée à la préparation pour injection intramusculaire chez les patients atteints de la maladie de Cushing***

Il n'y a pas de données cliniques sur le passage de la préparation de pasiréotide pour injection sous-cutanée à la préparation pour injection intramusculaire. Si un tel changement est envisagé, la posologie initiale recommandée pour le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de SIGNIFOR LAR administrés par injection intramusculaire profonde une fois toutes les 4 semaines. La réponse et la tolérance du patient doivent faire l'objet d'une surveillance; il est possible que la dose doive être ajustée ou que le traitement doive être interrompu ou abandonné.

### **Évaluations initiales recommandées avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR LAR**

Avant d'instaurer un traitement par SIGNIFOR LAR, il faut procéder aux évaluations suivantes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*) :

- mesure de la glycémie plasmatique à jeun
- mesure du taux d'HbA<sub>1c</sub>
- évaluation de la fonction hépatique
- électrocardiographie
- échographie de la vésicule biliaire

L'emploi de SIGNIFOR LAR est contre-indiqué chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

### **Populations particulières**

#### **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. Dans le cadre d'une étude clinique portant sur l'administration d'une dose unique de pasiréotide à 900 µg par voie sous-cutanée à des patients qui avaient des atteintes rénales de différents degrés de gravité, des augmentations de grade 3 ou 4 de l'amylasémie, de la lipasémie et de l'uricémie et des diminutions de grade 3 de l'hémoglobinémie ont été observées chez les sujets qui présentaient une insuffisance rénale grave ou terminale.

SIGNIFOR LAR doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, MISES*

## **EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).**

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance hépatique bénigne (classe A de Child-Pugh). SIGNIFOR LAR est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh; *voir* **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de SIGNIFOR LAR n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans. SIGNIFOR LAR ne doit pas être utilisé chez l'enfant (*voir* **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Il existe peu de données sur l'emploi de SIGNIFOR LAR chez le patient âgé de plus de 65 ans (*voir* **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**). En général, la prudence s'impose lors de la détermination de la dose de SIGNIFOR LAR à administrer à une personne âgée, étant donné que la fréquence des atteintes cardiaque, rénale et hépatique, de même que celle des maladies concomitantes et de la polythérapie augmentent avec l'âge.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose de SIGNIFOR LAR, il faut injecter une dose dès que possible et prévoir la prochaine injection 4 semaines plus tard pour reprendre le calendrier d'administration habituel.

### **Administration**

SIGNIFOR LAR ne doit être administré que par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de la santé qualifié. La suspension de SIGNIFOR LAR doit être administrée immédiatement après sa reconstitution. Il faut changer de point d'injection en alternant entre les muscles fessiers droit et gauche.

## Reconstitution

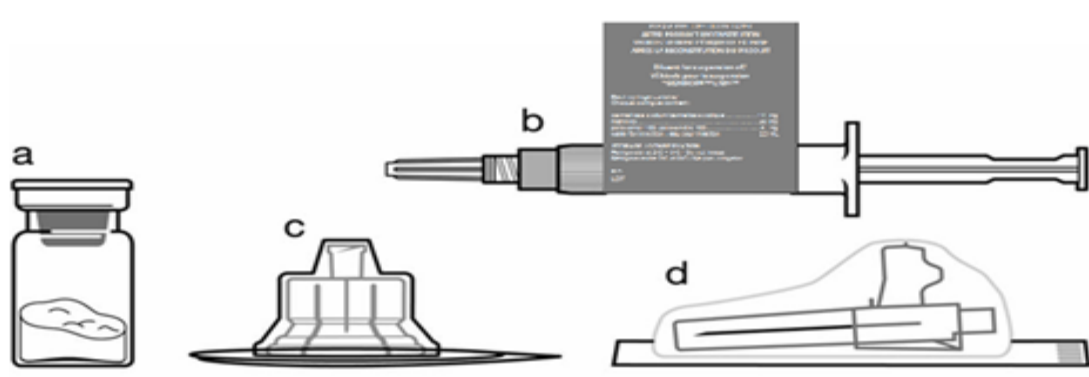
### PRODUIT DESTINÉ À LA VOIE PARENTÉRALE POUR INJECTION INTRAMUSCULAIRE PROFONDE UNIQUEMENT

#### ATTENTION

La reconstitution de SIGNIFOR LAR comporte deux étapes critiques. **Le médicament pourrait ne pas être libéré de manière appropriée si ces étapes ne sont pas suivies.**

- **La trousse d'injection doit atteindre la température ambiante.** Avant la reconstitution, sortir la trousse d'injection du réfrigérateur et la laisser reposer à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais sans dépasser 24 heures.
- Après l'ajout du diluant, **agiter le flacon modérément** à l'horizontale durant au moins 30 secondes **jusqu'à l'obtention d'une suspension uniforme.**

#### Contenu de la trousse d'injection



- a) Un flacon de poudre SIGNIFOR LAR contenant 10, 20, 30, 40 ou 60 mg de pasiréotide pour suspension injectable
- b) Une seringue préremplie contenant le diluant nécessaire à la reconstitution et portant une étiquette détachable
- c) Un adaptateur de flacon nécessaire à la reconstitution
- d) Une aiguille pour injection et son dispositif de sécurité (calibre 20, 38 mm [1,5 po])
- e) Un mode d'emploi
- f) La notice d'emballage

Suivre les instructions ci-dessous à la lettre afin d'assurer la reconstitution appropriée de SIGNIFOR LAR avant son injection intramusculaire profonde.

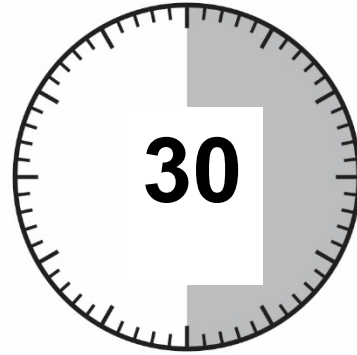
La suspension SIGNIFOR LAR doit être administrée **immédiatement** après sa reconstitution. SIGNIFOR LAR ne doit être administré que par un professionnel de la santé dûment formé.

### Étape 1

Retirer la trousse d'injection SIGNIFOR LAR du réfrigérateur.

**ATTENTION : Il est essentiel d'attendre que la trousse d'injection ait atteint la température ambiante avant d'entamer la reconstitution. Laisser reposer la trousse à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais pas plus de 24 heures, avant la reconstitution.**

Remarque : On peut remettre la trousse d'injection au réfrigérateur au besoin, mais il ne faut pas réfrigérer la suspension reconstituée.



### Étape 2

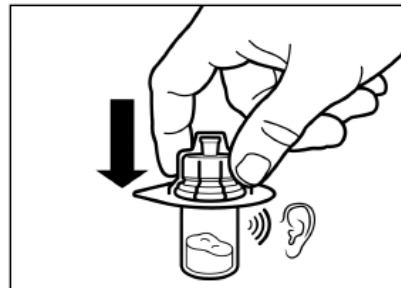
Enlever le capuchon de plastique du flacon et nettoyer le bouchon de caoutchouc du flacon avec un tampon imbibé d'alcool.

Poser le flacon sur une surface plane propre.

Enlever la pellicule recouvrant l'emballage de l'adaptateur de flacon, SANS retirer l'adaptateur de son emballage.

Toujours sans le retirer de son emballage, placer et enfoncer l'adaptateur sur le dessus du flacon pour bien le fixer; un déclic se fera entendre s'il est bien en place.

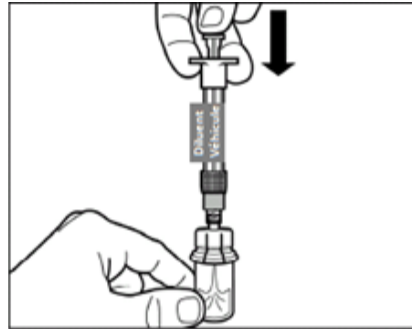
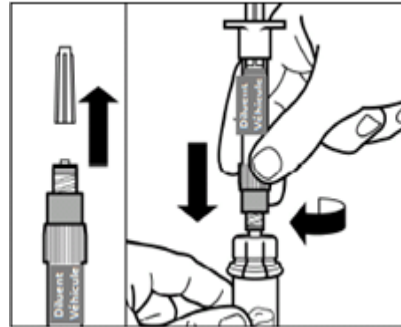
Tenir le flacon fermement pour détacher l'emballage de l'adaptateur en le soulevant à la verticale.



### Étape 3

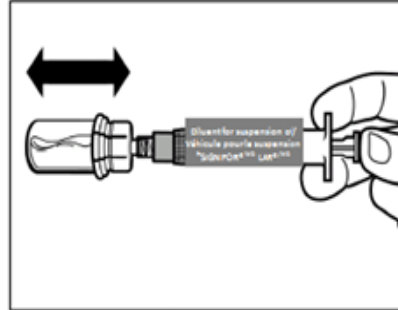
Enlever le capuchon de la seringue préremplie contenant le diluant et **visser** la seringue sur l'adaptateur de flacon (dans le sens des aiguilles d'une montre).

Enfoncer lentement le piston de la seringue jusqu'au fond afin d'injecter tout le diluant dans le flacon.



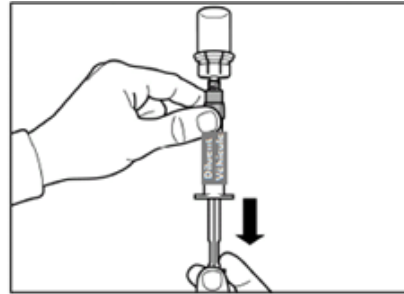
#### Étape 4

**ATTENTION** : Tout en tenant le piston enfoncé agiter le flacon **modérément** à l'horizontale **durant au moins 30 secondes** jusqu'à suspension complète de la poudre. **Agiter modérément durant 30 secondes de plus si la poudre n'est pas complètement dispersée dans le diluant.**

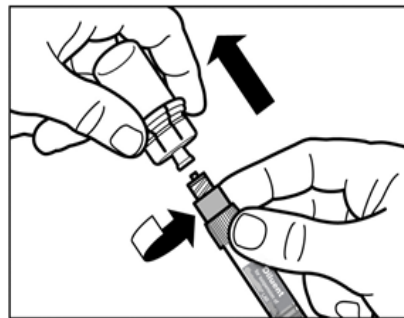


#### Étape 5

Tourner le flacon et la seringue à l'envers, tirer **lentement** le piston et prélever tout le contenu du flacon avec la seringue.



Dévisser la seringue de l'adaptateur de flacon dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Éviter tout contact avec le bout de la seringue pour en assurer la stérilité.





## Étape 6

La seringue contient maintenant la solution reconstituée de SIGNIFOR LAR, soit une suspension injectable de pasiréotide.

La suspension doit être d'apparence laiteuse, de couleur légèrement jaunâtre à jaunâtre et de consistance homogène.

La seringue est munie d'une étiquette qui indique qu'elle ne referme que du diluant. Étant donné que son contenu a changé, il faut détacher cette étiquette pour éviter toute confusion.

## Étape 7

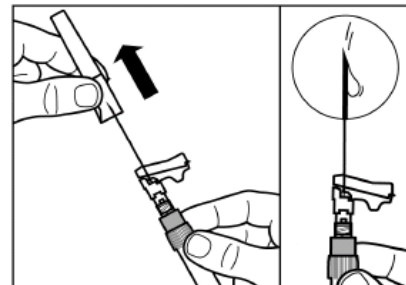
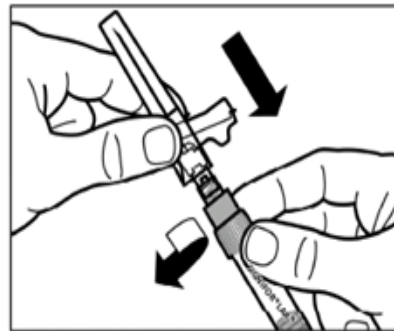
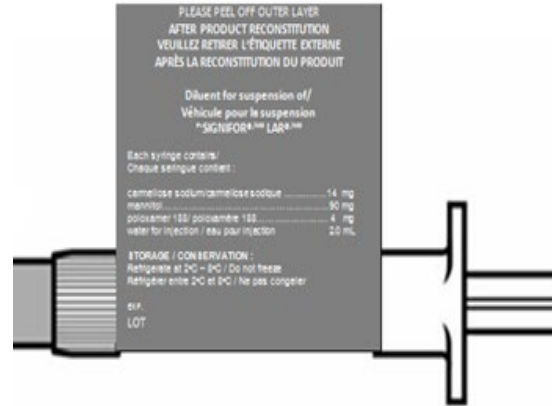
Visser l'aiguille protégée par son dispositif de sécurité sur la seringue.

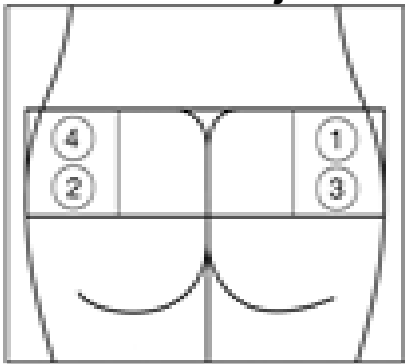
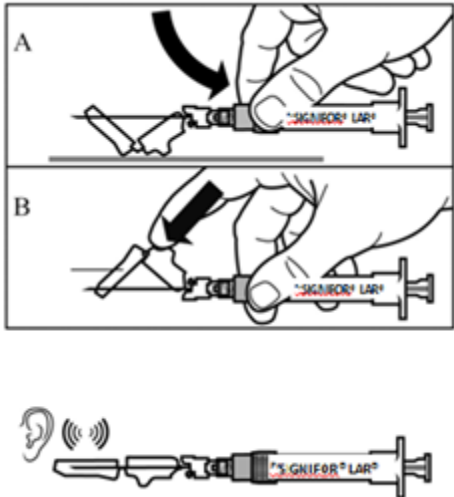
Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille en le tirant bien droit.

Pour éviter la sédimentation, remuer délicatement la seringue afin que la suspension demeure uniforme.

Tapoter délicatement la seringue pour éliminer les bulles d'air visibles et les chasser de la seringue.

La suspension reconstituée SIGNIFOR LAR est maintenant prête et doit être administrée **immédiatement**.



<p><b>Étape 8</b></p> <p>SIGNIFOR LAR doit être administré uniquement par injection intramusculaire profonde, <b>JAMAIS</b> par voie intraveineuse.</p> <p>Désinfecter le point d'injection.</p> <p>Piquer l'aiguille au complet dans le muscle fessier gauche ou droit, perpendiculairement à la surface de la peau.</p> <p>Tirer légèrement sur le piston pour vérifier que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin (si c'est le cas, repositionner l'aiguille).</p> <p>Enfoncer lentement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Retirer l'aiguille du point d'injection et activer le dispositif de sécurité (voir étape 9).</p>	<p style="text-align: center;"><b>Points d'injection</b></p> 
<p><b>Étape 9</b></p> <p>Activer le dispositif de sécurité de l'aiguille de l'une ou l'autre des façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en appuyant la partie articulée du dispositif contre une surface dure (figure A),</li> <li>• en appuyant le doigt sur la partie articulée (figure B).</li> </ul> <p>Un clic sonore confirme l'activation du dispositif.</p> <p>Jeter immédiatement la seringue dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.</p>	

### Produits pour usage par voie parentérale

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter	Volume final approximatif	Concentration nominale par mL
6 mL	2 mL	2 mL	5 mg/mL (teneur de 10 mg) 10 mg/mL (teneur de 20 mg) 15 mg/mL (teneur de 30 mg) 20 mg/mL (teneur de 40 mg) 30 mg/mL (teneur de 60 mg)

## SURDOSAGE

En cas de surdosage, il est recommandé de prodiguer les soins de soutien appropriés compte tenu de l'état clinique du patient, jusqu'à la disparition des symptômes. Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque à l'ECG.

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le pasiréotide est un analogue cyclohexapeptidique de la somatostatine de deuxième génération injectable. Comme les hormones peptidiques naturelles somatostatine-14 et somatostatine-28 (aussi appelée facteur inhibiteur de la libération de la somatotrophine), le pasiréotide exerce son activité pharmacologique en se liant aux récepteurs de la somatostatine. On a identifié à ce jour cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine humains (hsst): les hsst 1, 2, 3, 4 et 5. Ces sous-types de récepteurs de la somatostatine sont exprimés dans différents tissus dans des conditions physiologiques normales. Les analogues de la somatostatine ont une affinité de liaison variable pour ces récepteurs (Tableau 5). Le pasiréotide a une forte affinité pour quatre des cinq récepteurs :  $hsst5 > hsst2 > hsst3 > hsst1$ .

**Tableau 5. Affinité de liaison de la somatostatine 14 et du pasiréotide pour les cinq sous-types de récepteurs hsst**

Composé	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
somatostatine-14	$0,93 \pm 0,12$	$0,15 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,17$	$1,5 \pm 0,4$	$0,29 \pm 0,04$
pasiréotide	$9,3 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$> 100$	$0,16 \pm 0,01$

*Moyennes  $\pm$  erreur-type des concentrations inhibitrices 50 % (CI<sub>50</sub>) exprimées en nanomole (nM) par litre.*

### Pharmacodynamie

Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, notamment dans les tumeurs neuroendocrines (comme les adénomes hypophysaires qui sécrètent de la somatotrophine [GH] ou de la corticotrophine [ACTH]), qui sécrètent des hormones en quantité excessive (GH dans le cas de l'acromégalie et ACTH dans le cas de la maladie de Cushing).

#### *Acromégalie*

Le pasiréotide se lie aux récepteurs hsst2 et hsst5 et contribuerait ainsi à l'inhibition de la sécrétion de somatotrophine.

#### *Maladie de Cushing*

Des études in vitro ont montré que les cellules tumorales corticotropes présentes chez les patients atteints de la maladie de Cushing montrent une forte expression des récepteurs hsst de sous-type 5 (hsst5), alors que les autres sous-types sont peu ou ne sont pas exprimés. Le pasiréotide se lie aux

récepteurs hsst des cellules corticotropes des adénomes sécrétant de l'ACTH et les active, ce qui entraîne l'inhibition de la sécrétion d'ACTH. La forte affinité du pasiréotide pour quatre des cinq récepteurs hsst, en particulier le récepteur hsst5, est le fondement de l'efficacité du pasiréotide dans le traitement des patients atteints de la maladie de Cushing.

## Électrophysiologie cardiaque

Les effets du pasiréotide administré par voie sous-cutanée (SIGNIFOR pour injection sous-cutanée) sur l'électrophysiologie cardiaque ont été évalués dans le cadre de deux études d'évaluation électrocardiographique (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction cardiovasculaire et Surveillance et épreuves de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

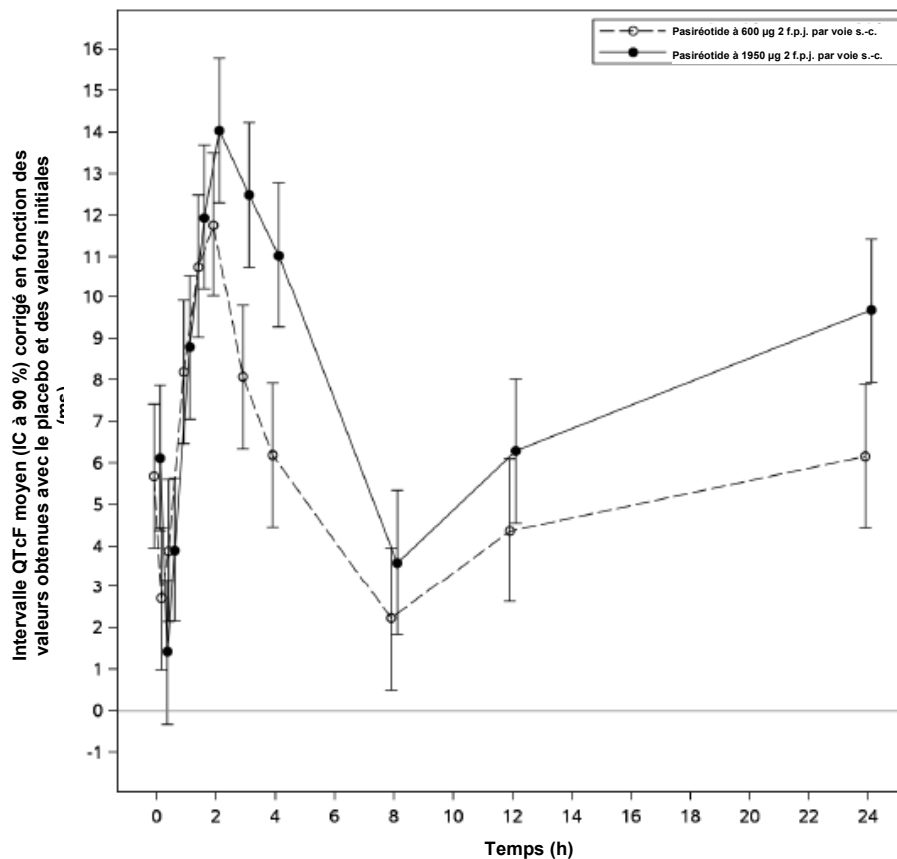
**Étude d'évaluation électrocardiographique n° 1 :** Dans la première étude d'évaluation électrocardiographique comparative avec placebo, menée à double insu avec permutation et répartition aléatoire, 77 volontaires sains ont reçu une dose suprathérapeutique de pasiréotide (1950 µg 2 fois par jour) par voie sous-cutanée pendant 4 jours, puis une dernière dose de 1950 µg de cet agent le 5<sup>e</sup> jour au matin. On a effectué 10 évaluations ponctuelles de la fonction cardiaque à l'ECG le 5<sup>e</sup> jour. À chacune de ces évaluations, le traitement par 1950 µg de SIGNIFOR (pasiréotide pour injection sous-cutanée) a été associé à un ralentissement statistiquement significatif de la fréquence cardiaque et à un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia ( $QTcF = QT/RR^{0,33}$ ). Les variations maximales moyennes (corrigées en fonction des valeurs obtenues avec le placebo) de la fréquence cardiaque (-12,6 bpm; IC à 90 % : de -13,9 à -11,3) et de l'intervalle QTcF (17,5 ms; IC à 90 % : 15,5-19,4) par rapport au départ ont été observées 2 h après l'administration de la dose. Le traitement par 1950 µg de SIGNIFOR a également été associé à un allongement statistiquement significatif de l'intervalle PR, dont la variation maximale moyenne (corrigée en fonction de la valeur obtenue avec le placebo) par rapport au départ, qui était de 6,9 ms (IC à 90 % : 5,4-8,5), a été relevée 4 h après l'administration de la dose.

**Étude d'évaluation électrocardiographique n° 2 :** Dans le cadre de la seconde étude d'évaluation électrocardiographique comparative avec placebo, menée à double insu avec permutation et répartition aléatoire, 105 volontaires sains ont reçu soit une dose thérapeutique de SIGNIFOR (600 µg 2 fois par jour) par voie sous-cutanée pendant 4 jours, puis une dernière dose de 600 µg le 5<sup>e</sup> jour au matin, soit une dose suprathérapeutique de pasiréotide (1950 µg 2 fois par jour) par voie sous-cutanée pendant 4 jours, puis une dernière dose de 1950 µg le 5<sup>e</sup> jour au matin. On a effectué 11 évaluations ponctuelles de la fonction cardiaque à l'ECG le 5<sup>e</sup> jour.

À toutes les évaluations effectuées le 5<sup>e</sup> jour, la prise du pasiréotide a été associée à un allongement statistiquement significatif de l'intervalle QtcF dans les deux groupes de traitement (pasiréotide à 600 µg et pasiréotide à 1950 µg). La variation maximale moyenne de cet intervalle (corrigée en fonction de la valeur obtenue avec le placebo) par rapport au départ a été de 11,8 ms (IC à 90 % : 10,0-13,5) dans le groupe pasiréotide à 600 µg et de 14,0 ms (IC à 90 % : 12,3-15,8) dans le groupe pasiréotide à 1950 µg, et elle a été mesurée 2 h après l'administration de la dose dans ces deux groupes de traitement.

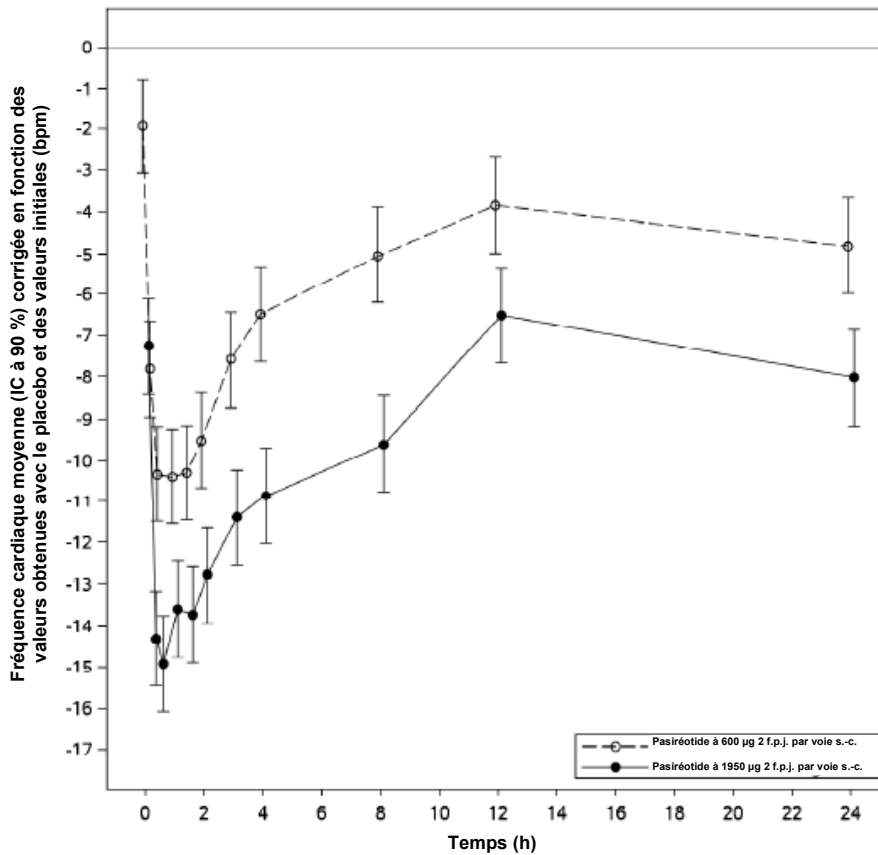
On n'a pas encore élucidé le mécanisme qui sous-tend l'allongement de l'intervalle QT observé.

Courbe d'évolution de l'intervalle QTcF moyen corrigé en fonction des valeurs obtenues avec le placebo et des valeurs initiales – Données électrocardiographiques de l'étude B2125



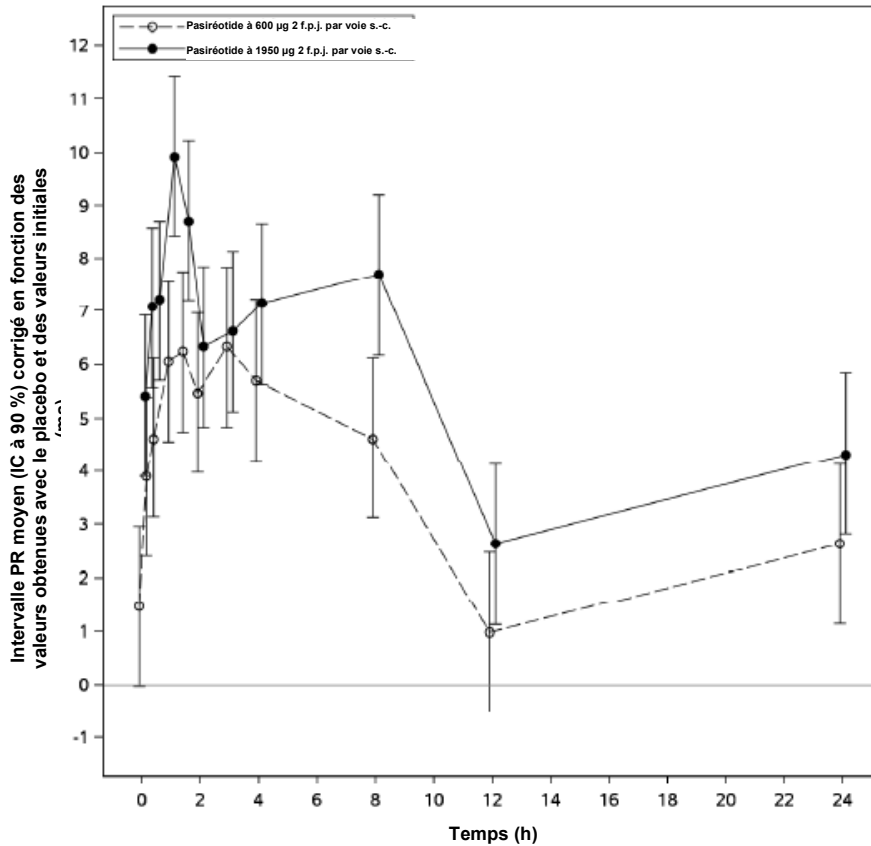
Qu'il ait été administré à raison de 600 ou de 1950 µg, SIGNIFOR par voie sous-cutanée a été associé à un ralentissement statistiquement significatif de la fréquence cardiaque à toutes les évaluations effectuées le 5<sup>e</sup> jour. Observées 1 h après l'administration de la dose, les variations maximales moyennes de la fréquence cardiaque (corrigées en fonction des valeurs obtenues avec le placebo) par rapport au départ ont été de -10,4 bpm (IC à 90 % : de -11,5 à -9,2) dans le groupe pasiréotide à 600 µg et de -14,9 bpm (IC à 90 % : de -16,1 à -13,8) dans le groupe pasiréotide à 1950 µg.

Courbe d'évolution de la fréquence cardiaque moyenne corrigée en fonction des valeurs obtenues avec le placebo et des valeurs initiales – Données électrocardiographiques de l'étude B2125



On a observé un allongement statistiquement significatif de l'intervalle PR de 0,25 à 8 h après l'administration de la dose dans le groupe SIGNIFOR à 600 µg par voie sous-cutanée et à toutes les évaluations ponctuelles effectuées le 5<sup>e</sup> jour dans le groupe SIGNIFOR à 1950 µg par voie sous-cutanée. Les variations maximales moyennes de l'intervalle PR (corrigées en fonction des valeurs obtenues pour le placebo) par rapport au départ ont été mesurées 2 h après l'administration de la dose dans les deux groupes de traitement et ont été de 6,1 ms (IC à 90 % : 4,6-7,6) dans le groupe SIGNIFOR à 600 µg et de 9,9 ms (IC à 90 % : 8,4-11,4) dans le groupe SIGNIFOR à 1950 µg.

Courbe d'évolution de l'intervalle PR moyen corrigé en fonction des valeurs obtenues avec le placebo et des valeurs initiales – Données électrocardiographiques de l'étude B2125



D'après la modélisation démographique des paramètres pharmacocinétiques du pasiréotide, la concentration plasmatique maximale moyenne de SIGNIFOR LAR à l'état d'équilibre atteindrait 25,8 ng/mL chez les patients atteints d'acromégalie après l'administration de la dose maximale de ce médicament (60 mg tous les 28 jours). Elle serait donc comparable à la concentration maximale moyenne de pasiréotide observée à l'état d'équilibre après l'administration de 600 µg de SIGNIFOR 2 fois par jour par voie sous-cutanée (24,3 mg/mL) dans la deuxième étude d'évaluation électrocardiographique et inférieure à la concentration maximale moyenne de pasiréotide observée à l'état d'équilibre après l'administration de 1950 µg de SIGNIFOR 2 fois par jour par voie sous-cutanée (80,6 ng/mL) dans cette même étude. Les concentrations maximales associées à la dose maximale de 40 mg de SIGNIFOR LAR chez les patients atteints de la maladie de Cushing atteindraient 14 ng/mL, ce qui se situe sous les concentrations maximales de SIGNIFOR administré par voie sous-cutanée décrites ci-dessus.

## Pharmacocinétique

**Tableau 6** Résumé des paramètres pharmacocinétiques de SIGNIFOR LAR (administré une fois par mois) chez les patients atteints d'acromégalie

Dose (mg)	C <sub>min, éé</sub> (ng/mL)*	C <sub>max, p2, éé</sub> (ng/mL)*	T <sub>max, p2</sub> (jours)**	ASC <sub>0-28 j, éé</sub> (h•ng/mL)*
20	3,77 (1,94)	5,04 (2,00)	21	2749 (1099)
40	7,16 (3,13)	8,03 (3,17)	21	4788 (1974)
60	13,3 (8,9)	17,8 (8,9)	22	8700 (3822)

*\*Valeurs moyennes (écart-type) obtenues à partir de l'atteinte de l'état d'équilibre après la 3<sup>e</sup> dose*  
*\*\*Valeurs médianes obtenues à partir de la 1<sup>re</sup> dose*

Le pasiréotide pour injection intramusculaire est une préparation sous forme de microsphères permettant une longue durée d'action. Après l'administration d'une seule injection, la concentration plasmatique de pasiréotide démontre une libération initiale immédiate et importante le jour de l'injection, puis une chute de la concentration entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour, suivie d'une lente remontée jusqu'à l'atteinte de la concentration maximale autour du 21<sup>e</sup> jour, et enfin, une phase de lente diminution de la concentration au cours des semaines suivantes, cette phase étant concomitante à la phase terminale de dégradation de la matrice de polymère de la forme posologique.

### **Absorption**

On n'a pas évalué la biodisponibilité absolue du pasiréotide chez l'être humain. Il est peu probable que les aliments aient une incidence sur l'absorption du pasiréotide, puisque SIGNIFOR LAR s'administre par voie parentérale. La biodisponibilité relative de SIGNIFOR LAR par rapport à SIGNIFOR (préparation pour injection sous-cutanée) varie de 106 à 148 %.

### **Distribution**

Chez des volontaires sains, le pasiréotide (SIGNIFOR LAR) se distribue largement et son volume apparent de distribution est grand ( $V_z/F > 100$  L). La distribution entre le sang et le plasma ne dépend pas de la concentration et signifie que le pasiréotide se concentre principalement dans le plasma (91 %). Le pasiréotide se lie aux protéines plasmatiques en proportion modérée (88 %) peu importe sa concentration.



## **Métabolisme**

Le pasiréotide est très stable sur le plan métabolique. Chez les volontaires sains, le pasiréotide se trouve surtout sous forme inchangée dans le plasma, l'urine et les fèces.

## **Excrétion**

Le pasiréotide est éliminé principalement par voie hépatique (excrétion biliaire) et, dans une bien moindre mesure, par voie rénale. Dans le cadre d'une étude portant sur l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion du pasiréotide chez l'humain,  $55,9 \pm 6,63$  % de la dose radioactive a été récupérée au cours des 10 jours suivant l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 600 µg de pasiréotide (SIGNIFOR), dont  $48,3 \pm 8,16$  % de la dose radioactive dans les fèces et  $7,63 \pm 2,03$  %, dans les urines.

Chez des volontaires sains, la clairance apparente (CL/F) du pasiréotide (SIGNIFOR LAR) se situe entre 4,5 et 8,5 L/h en moyenne. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent que la CL/F s'établit à environ 4,8 à 6,5 L/h chez le patient type atteint de la maladie de Cushing, et à environ 5,6 à 8,2 L/h chez le patient type atteint d'acromégalie.

## **Pharmacocinétique à l'état d'équilibre, proportionnalité avec la dose administrée et bioaccumulation**

Chez les patients atteints d'acromégalie traités par SIGNIFOR LAR, l'état d'équilibre a été atteint après trois doses mensuelles (tous les 28 jours) de 20, 40 ou 60 mg de ce médicament. La pharmacocinétique du pasiréotide était à peu près proportionnelle à la dose (concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre;  $C_{\min}$ , éé) de SIGNIFOR LAR administrée chez les patients ayant reçu des doses comprises entre 10 et 60 mg. Après l'administration de doses multiples de SIGNIFOR LAR, on a constaté que le rapport entre les concentrations maximale et minimale ( $< 1,5$ ) et la bioaccumulation (rapport de 1,5-2,0) du pasiréotide étaient faibles, voire modérés.

## **Populations et états particuliers**

**Enfants (< 18 ans) :** L'emploi du pasiréotide n'a pas été étudié chez l'enfant (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Enfants*).

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** L'âge n'est pas une covariable ayant une incidence notable sur l'analyse pharmacocinétique du pasiréotide chez les patients. Par conséquent, il ne devrait pas avoir d'effets notables sur la concentration de pasiréotide en circulation. Il existe peu de données sur l'efficacité et l'innocuité de SIGNIFOR LAR chez le patient atteint d'acromégalie âgé de plus de 65 ans (*voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Personnes âgées*).

**Sexe :** Le taux d'exposition à SIGNIFOR LAR a été plus élevé chez les femmes que chez les hommes, aussi bien durant l'étude sur les cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée (différence de 32 %) que durant l'étude sur les cas d'acromégalie réfractaire au traitement (différence de 51 %). Cela dit, d'après les données sur l'efficacité et l'innocuité, ces différences d'exposition n'ont pas eu de répercussions sur le plan clinique. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population sur le pasiréotide (SIGNIFOR LAR) à des patients atteints de la maladie de Cushing montrent que le sexe n'est pas une covariable significative et semblent indiquer que le sexe n'a pas d'incidence sur les paramètres pharmacocinétiques. Par conséquent, aucune modification de la dose fondée sur le sexe n'est nécessaire.

**Race :** Les analyses de population axées sur le pasiréotide (SIGNIFOR LAR) incitent à penser que la race du patient n'a pas d'incidence cliniquement notable sur les paramètres pharmacocinétiques de cet agent. Aucune modification de la dose fondée sur la race n'est nécessaire.

**Insuffisance hépatique :** L'emploi de SIGNIFOR LAR est contre-indiqué en présence d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**). Dans le cadre d'une étude clinique comportant l'injection sous-cutanée d'une seule dose de pasiréotide (SIGNIFOR) chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique (classes A, B et C de Child-Pugh), l'exposition au pasiréotide a été significativement plus grande chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh) que chez les sujets dont la fonction hépatique était normale. Après correction en fonction des covariables (âge, IMC et albuminémie), il est apparu que chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique respectivement modérée et grave, l'aire sous la courbe ( $ASC_{inf}$ ) était plus grande de 60 et 79 %, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ), plus élevée de 67 et 69 %, et la clairance apparente (CL/F), plus basse de 37 et 44 %, que chez les sujets témoins.

**Insuffisance rénale :** Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance rénale légère ou modérée. SIGNIFOR LAR doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Dans le cadre d'une étude clinique durant laquelle une dose unique de 900 µg de pasiréotide (SIGNIFOR) a été administrée par voie sous-cutanée à des patients qui avaient une fonction rénale altérée, le degré d'atteinte rénale n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du pasiréotide. Par comparaison à ce qui a été observé chez les sujets n'ayant pas d'atteinte rénale, l' $ASC_{0-inf}$  était diminuée de 22 %, de 14 % et de 1 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement, et elle était augmentée de 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale, après correction en fonction de l'âge, du sexe et du poids (covariables). La  $C_{max}$  était inférieure de 28 %, de 23 %, de 19 % et de 10 % chez les patients qui avaient une insuffisance rénale légère, modérée, grave ou terminale, respectivement, par rapport aux sujets qui n'avaient pas d'atteinte rénale, après correction en fonction des covariables âge, sexe et poids. Cependant, des augmentations de l' $ASC_{inf,l}$  du pasiréotide libre par un facteur de 1,85, de 2,41 et de 2,96 et de la  $C_{max,l}$  du pasiréotide libre par un facteur de 1,36, 2,00 et 3,01 ont été observées chez les patients qui avaient une insuffisance rénale modérée, grave ou terminale. Des augmentations de grade 3 ou 4 de l'amylasémie, de la lipasémie et de l'uricémie ainsi que des diminutions de grade 3 de l'hémoglobinémie ont également été observées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale. La prudence est donc de mise lorsque le pasiréotide est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (*voir* **MISES EN**

**GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).**

**Poids :** Il y avait une faible corrélation entre l'exposition au pasiréotide et le poids (augmentation d'environ 39 % pour une perte de poids de 40 kg) dans l'étude sur les cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée; mais, on n'a rien remarqué de tel dans l'étude sur les cas d'acromégalie réfractaire au traitement. Cela dit, comme cette corrélation n'a pas eu de répercussions sur le plan clinique, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de pasiréotide en fonction du poids.

**Polymorphisme génétique :** Les effets du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique de SIGNIFOR LAR n'ont pas été établis.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver à une température se situant entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Avant la reconstitution, il faut retirer la trousse d'injection du réfrigérateur et la laisser reposer à la température ambiante durant au moins 30 minutes, mais pas plus de 24 heures.

La suspension doit être administrée immédiatement après sa reconstitution.

Conserver SIGNIFOR LAR (pasiréotide sous forme de pamoate) hors de la portée et de la vue des enfants.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

La poudre SIGNIFOR LAR pour suspension injectable est offerte en flacon de 6 mL en verre brunâtre, sous forme de microparticules de poly(D, L-lactide-co-glycolide) chargées de pasiréotide qu'il faut mettre en suspension dans un excipient aqueux avant l'injection.

SIGNIFOR LAR (pasiréotide sous forme de pamoate) doit être administré par un professionnel de la santé dûment formé. Consulter la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – RECONSTITUTION** pour obtenir des instructions sur l'emploi du flacon SIGNIFOR LAR (pasiréotide sous forme de pamoate).

### **Précautions particulières d'élimination**

Tout produit inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.

### **Incompatibilités**

La poudre SIGNIFOR LAR pour suspension injectable doit être administrée pure, non diluée ni mélangée avec d'autres produits. Par conséquent, aucune donnée sur la compatibilité du pasiréotide avec d'autres produits n'a été obtenue.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SIGNIFOR LAR est une forme de pasiréotide dépôt injectable à longue durée d'action, une poudre pour suspension injectable à reconstituer dans un solvant immédiatement avant l'injection par voie intramusculaire.

Poudre : poudre de couleur légèrement jaunâtre à jaunâtre, présentée dans un flacon.

Solvant pour suspension injectable (solution pour reconstitution) : liquide clair incolore ou légèrement jaunâtre à légèrement brunâtre présenté dans une seringue préremplie.

SIGNIFOR LAR est offert en trousse contenant :

- Un flacon de poudre SIGNIFOR LAR (pasiréotide pour suspension injectable) contenant 10, 20, 30, 40 ou 60 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate) à libération lente
- Une seringue préremplie contenant 2 mL du diluant nécessaire à la reconstitution
- Un adaptateur de flacon nécessaire à la reconstitution
- Une aiguille pour injection et son dispositif de sécurité (calibre 20, 38 mm [1,5 po])

Chaque flacon contient :

SIGNIFOR LAR à 10 mg : 10 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate)

SIGNIFOR LAR à 20 mg : 20 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate)

SIGNIFOR LAR à 30 mg : 30 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate)

SIGNIFOR LAR à 40 mg : 40 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate)

SIGNIFOR LAR à 60 mg : 60 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate)

### *Ingrédients non médicinaux*

Flacon : poly(D, L-lactide-co-glycolide) (50-60 : 40-50), poly(D, L-lactide-co-glycolide) (50 : 50).

Seringue préremplie : carmellose sodique, mannitol, poloxamère 188, eau stérile pour injection.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

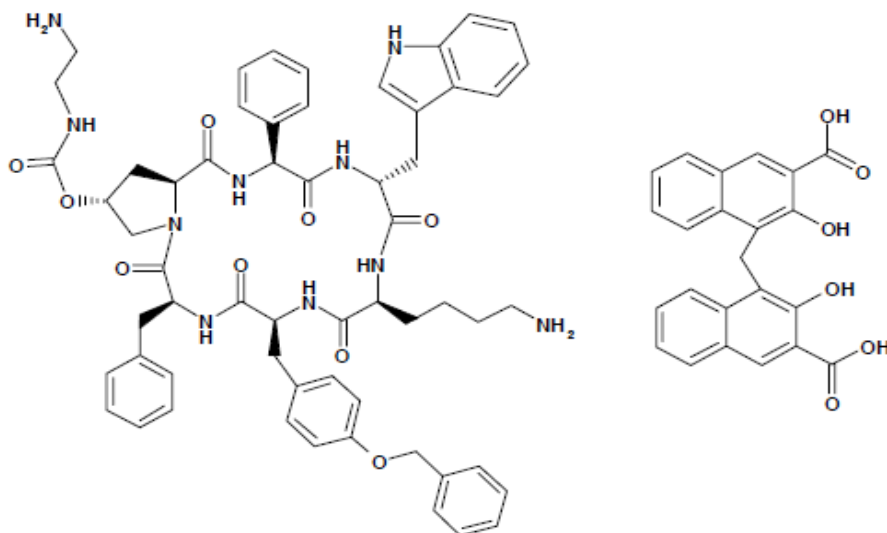
Dénomination commune : Pamoate de pasiréotide

Nom chimique : (2-aminoéthyl)carbamate de (2*R*,5*S*,8*S*,11*S*,14*R*,17*S*,19*aS*)-11-(4-aminobutyl)-5-benzyl-8-(4-benzyloxybenzyl)-14-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-4,7,10,13,16,19-hexaoxo-17-phényloctadécahydro-3*a*,6,9,12,15,18-hexaazacyclooctadécane-2-yle, sel d'acide pamoïque

Formule et masse moléculaires :  $C_{58}H_{66}N_{10}O_9 \cdot C_{23}H_{16}O_6$

$$1047,21 + 388,37 = 1435,58$$

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le pamoate de pasiréotide est un nouveau cyclohexapeptide analogue de la somatostatine. Il se présente sous forme de poudre blanche ou légèrement jaunâtre (lyophilisat). Les constantes de dissociation (pKa) du pasiréotide base dans l'eau/le dioxane ont été déterminées par titrage potentiométrique dans une

solution de chlorure de potassium (0,15 M), à 25 °C :  
 $pK_{a1} = 10,2$  et  $pK_{a2} = 9,1$ . Il était impossible de  
poursuivre l'évaluation des  $pK_a$  du pamoate de  
pasiréotide compte tenu de la faible solubilité de cet  
agent dans l'eau.

## ESSAIS CLINIQUES

### Acromégalie

#### Caractéristiques démographiques et plan des essais

Tableau 7 Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints d'acromégalie ayant participé aux essais cliniques

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Proportion des deux sexes
C2305	Étude contrôlée, multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire	Injection de pasiréotide à longue durée d'action (40 mg) ou d'octréotide à longue durée d'action (20 mg), tous les 28 jours, pour un total de 12 injections i.m. au cours de la phase principale de 12 mois SIGNIFOR <sup>MD</sup> LAR <sup>MD</sup> à 40 mg : n = 176 SANDOSTATIN <sup>MD</sup> LAR <sup>MD</sup> à 20 mg : n = 182	N = 358	45,4 (18-85)	Hommes : 48 % Femmes : 52 %
C2402	Étude contrôlée, multicentrique, comportant trois groupes de traitement et visant à comparer SIGNIFOR LAR (administré à double insu) à SANDOSTATIN <sup>MD</sup> LAR <sup>MD</sup> ou à SOMATULINE <sup>MD</sup> AUTOGEL <sup>MD</sup> (administrés en mode ouvert)	Injection i.m. de pasiréotide à longue durée d'action (40 ou 60 mg), ou bien injection i.m. de SANDOSTATIN <sup>MD</sup> LAR <sup>MD</sup> (30 mg) ou injection sous-cutanée profonde de SOMATULINE <sup>MD</sup> AUTOGEL <sup>MD</sup> (lanréotide; 120 mg), tous les 28 jours pendant 24 semaines SIGNIFOR LAR à 40 mg : n = 65 SIGNIFOR LAR à 60 mg : n = 65 SANDOSTATIN <sup>MD</sup> LAR <sup>MD</sup> à 30 mg ou SOMATULINE <sup>MD</sup> AUTOGEL <sup>MD</sup> à 120 mg : n = 68	N = 198	45 (18-83)	Hommes : 44 % Femmes : 56 %

#### Cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée (étude C2305)

Une étude multicentrique de phase III a été menée à l'insu avec répartition aléatoire afin de comparer l'efficacité et l'innocuité de SIGNIFOR LAR à celles de SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> chez des patients atteints d'acromégalie évolutive qui n'avaient jamais été traités. En tout,

358 patients ont reçu un traitement après avoir été répartis aléatoirement dans une proportion de 1/1 entre les deux groupes, selon les catégories suivantes : 1) patients qui avaient subi au moins une chirurgie hypophysaire, mais qui n'avaient jamais suivi de traitement médicamenteux, et 2) nouveaux patients porteurs d'un adénome hypophysaire visible à l'IRM, qui refusaient de subir une chirurgie hypophysaire ou chez lesquels une telle intervention était contre-indiquée.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des deux groupes de traitement étaient similaires. En tout, 58 % de la population globale de l'étude n'avaient jamais subi de chirurgie hypophysaire (nouveaux patients). On comptait 52 % de femmes dans les deux groupes de traitement, l'âge moyen des patients était de 45 ans, et 60 % d'entre eux étaient blancs. La concentration initiale médiane de somatotrophine (min.-max.) se chiffrait à 8,8 µg/L (0,8-200 µg/L) dans le groupe SIGNIFOR LAR et à 10,1 µg/L (0,6-169,9 µg/L) dans le groupe traité par l'agent de comparaison actif. Quant à la concentration initiale médiane d'IGF-1 (min.-max.) normalisée (concentration d'IGF-1 divisée par la LSN), elle s'est établie à 2,9 µg/L (0,9-6,9 µg/L) dans le groupe SIGNIFOR LAR et à 2,9 µg/L (0,8-7,3 µg/L) dans le groupe traité par l'agent de comparaison actif.

La dose initiale était de 40 mg dans le cas de SIGNIFOR LAR et de 20 mg dans le cas de SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>. Les investigateurs étaient libres d'accroître la dose administrée pour des raisons d'efficacité après 3 et 6 mois de traitement, si la concentration moyenne de somatotrophine était  $\geq 2,5$  µg/L et/ou la concentration moyenne d'IGF-1 (corrigée en fonction de l'âge et du sexe) était supérieure à la LSN. La dose maximale autorisée était de 60 mg dans le cas de SIGNIFOR LAR et de 30 mg dans le cas de SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la proportion de patients chez lesquels on avait observé une baisse de la concentration moyenne de somatotrophine sous la barre des 2,5 µg/L et la normalisation de la concentration d'IGF-1 (corrigée en fonction de l'âge et du sexe), c'est-à-dire une maîtrise des paramètres biochimiques, après 12 mois. Ce paramètre principal a été atteint. Comme l'illustre le Tableau 8, la proportion de patients chez lesquels on a observé une baisse de la concentration moyenne de somatotrophine sous la barre des 2,5 µg/L et la normalisation de la concentration d'IGF-1 était plus élevée dans le groupe SIGNIFOR LAR que dans le groupe SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>, et la différence entre les deux groupes s'est révélée statistiquement significative ( $p = 0,007$ ).

**Tableau 8 Résultats obtenus après 12 mois (étude C2305)**

	<b>SIGNIFOR LAR</b> <b>n (%)</b> <b>N = 176</b>	<b>SANDOSTATIN<sup>MD</sup></b> <b>LAR<sup>MD</sup></b> <b>n (%)</b> <b>N = 182</b>	<b>Valeur</b> <b>de p</b>
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L et normalisation du taux d'IGF-1*	31,3 %	19,2 %	$p = 0,007$
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L et taux d'IGF-1 $\leq$ LSN	35,8 %	20,9 %	-
Normalisation de la concentration d'IGF-1	38,6 %	23,6 %	$p = 0,002$
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L	48,3 %	51,6 %	$p = 0,536$

\* Paramètre principal (on a considéré que les patients chez lesquels la concentration d'IGF-1 était inférieure à la limite inférieure de la normale n'avaient pas répondu au traitement)



*LSN : limite supérieure de la normale*

Après 3 mois, on a constaté une maîtrise des paramètres biochimiques chez une plus forte proportion de patients traités par SIGNIFOR LAR (30,1 %) que de patients traités par SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> (21,4 %), et cet effet s'est maintenu à toutes les évaluations subséquentes de la phase principale.

Durant la phase de prolongation, 74 patients ont poursuivi leur traitement par SIGNIFOR LAR et 46 patients ont continué à recevoir SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>. Les paramètres biochimiques de 48,6 % des patients sous SIGNIFOR LAR et de 45,7 % des patients sous SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> avaient été maîtrisés après 25 mois.

### **Cas d'acromégalie réfractaire au traitement (étude C2402)**

L'étude C2402 était une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, comportant trois groupes de traitement parallèles, qui visait à comparer SIGNIFOR LAR à 40 mg et SIGNIFOR LAR à 60 mg administrés à double insu avec SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> à 30 mg ou SOMATULINE<sup>MD</sup> AUTOGEL<sup>MD</sup> à 120 mg chez des patients dont l'acromégalie était réfractaire au traitement. Dans cette étude, 198 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir SIGNIFOR LAR à 40 mg (n = 65), SIGNIFOR LAR à 60 mg (n = 65) ou les agents de comparaison actifs (n = 68). De ce nombre, 192 patients ont reçu un traitement, et 181 patients ont terminé la phase principale (24 semaines) de l'étude.

Par « patient dont l'acromégalie est réfractaire au traitement », on entendait un patient chez lequel la concentration moyenne de somatotrophine obtenue à partir de 5 mesures effectuées sur une période de 2 heures était supérieure à 2,5 µg/L et la concentration d'IGF-1 corrigée en fonction de l'âge et du sexe était supérieure à 1,3 fois la LSN. Les patients ont été traités par les doses maximales recommandées de SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> (30 mg par injection i.m.) ou de SOMATULINE<sup>MD</sup> AUTOGEL<sup>MD</sup> (120 mg par injection s.-c. profonde) pendant au moins 6 mois en prévision de la répartition aléatoire.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des groupes de traitement étaient comparables : âge moyen d'environ 45 ans, proportions d'hommes et de femmes à peu près égales (56 % de femmes et 81 % de Blancs dans la population globale de l'étude), et durée médiane écoulée depuis l'établissement du diagnostic d'environ 4 ans. Les trois quarts des patients avaient déjà été traités par SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> et le dernier quart avait déjà reçu SOMATULINE<sup>MD</sup> AUTOGEL<sup>MD</sup>. Par ailleurs, près de la moitié des patients avaient déjà suivi un traitement médicamenteux autre qu'un traitement par un analogue de la somatostatine. Les deux tiers des patients avaient déjà subi une chirurgie hypophysaire (SIGNIFOR LAR à 40 mg : 77 %; SIGNIFOR LAR à 60 mg : 60 %; agents de comparaison actifs : 60 %). Trois pour cent (3 %) des patients traités par SIGNIFOR LAR et 7 % des patients ayant reçu les agents de comparaison actifs avaient déjà suivi une radiothérapie. La concentration initiale médiane (min.-max.) de somatotrophine était de 7,1 µg/L (1,0-200 µg/L) dans le groupe SIGNIFOR LAR à 40 mg, de 5,3 µg/L (1,4-113,8 µg/L) dans le groupe SIGNIFOR LAR à 60 mg et de 6,1 µg/L (1,0-92,4 µg/L) dans le groupe de traitement de comparaison actif. Les concentrations médianes initiales d'IGF-1 normalisées (par définition, concentration d'IGF-1 divisée par la LSN) se chiffraient respectivement à 2,3, 2,6 et 2,9 µg/L dans ces trois groupes.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité visait à comparer la proportion de patients chez lesquels on avait observé une maîtrise des paramètres biochimiques (soit par définition, une concentration moyenne de somatotrophine inférieure à 2,5 µg/L et la normalisation de la concentration d'IGF-1 corrigée en fonction de l'âge et du sexe) après 24 semaines de traitement par SIGNIFOR LAR à 40 ou 60 mg avec la proportion de patients chez lesquels on avait observé une telle maîtrise durant un traitement continu par l'un des agents de comparaison actifs (SANDOSTATIN<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup> à 30 mg ou SOMATULINE<sup>MD</sup> AUTOGEL<sup>MD</sup> à 120 mg). Ce paramètre a été atteint pour les deux doses de SIGNIFOR LAR à l'étude. La proportion de patients chez lesquels on a observé une maîtrise des paramètres biochimiques s'est établie à 15,4 % dans le groupe SIGNIFOR LAR à 40 mg ( $p = 0,0006$ ) et à 20,0 % dans le groupe SIGNIFOR LAR à 60 mg ( $p < 0,0001$ ) après 24 semaines, alors qu'elle était de 0 % dans le groupe de traitement de comparaison actif (Tableau 9).

**Tableau 9 Résultats après 6 mois (étude C2402)**

	<b>SIGNIFOR LAR à 40 mg (N = 65) n (%), valeur de <math>p</math></b>	<b>SIGNIFOR LAR à 60 mg (N = 65) n (%), valeur de <math>p</math></b>	<b>Traitement de comparaison actif (N = 68) n (%)</b>
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L et normalisation du taux d'IGF-1*	10 (15,4 %), $p = 0,0006$	13 (20,0 %), $p < 0,0001$	0 (0 %)
Normalisation du taux d'IGF-1	16 (24,6 %), $p < 0,0001$	17 (26,2 %), $p < 0,0001$	0 (0 %)
Concentration de somatotrophine < 2,5 µg/L	23 (35,4 %)	28 (43,1 %)	9 (13,2 %)

\* Paramètre principal (on a considéré que les patients chez lesquels le taux d'IGF-1 était inférieur à la limite inférieure de la normale n'avaient pas répondu au traitement)

Après 3 mois, on a noté une maîtrise des paramètres biochimiques chez 15,4 % des patients sous SIGNIFOR LAR à 40 mg et 18,5 % des patients sous SIGNIFOR LAR à 60 mg, et cet effet s'est maintenu jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine. Ces résultats concordent avec ceux qui ont été obtenus dans le cadre de l'étude C2305 sur les cas d'acromégalie n'ayant jamais été traitée.

## Maladie de Cushing

### Caractéristiques démographiques et plan des essais

#### Étude G2304

Une étude multicentrique de phase III, à double insu et à répartition aléatoire a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de deux schémas posologiques de SIGNIFOR LAR sur une période de 12 mois de traitement auprès de patients atteints d'une maladie de Cushing persistante ou récurrente, ou encore de nouveaux patients chez qui une chirurgie hypophysaire n'est pas envisageable (patients chez qui une chirurgie n'est pas indiquée ou qui ont refusé de subir l'intervention).

Cent cinquante patients dont le taux moyen initial de CLU se situait entre 1,5 et 5 fois la limite supérieure de la normale ( $\geq 1,5$  et  $\leq 5$  fois la LSN) ont été admis à l'étude et répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir une dose initiale de 10 mg (N = 74) ou de 30 mg (N = 76) de SIGNIFOR LAR par voie intramusculaire tous les 28 jours. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du taux moyen initial de CLU (1,5 à < 2 fois la LSN et 2 à 5 fois la LSN, respectivement).

Après 4 mois de traitement, les patients qui présentaient un taux moyen de CLU  $\leq 1,5$  fois la LSN ont continué de recevoir à l'insu la dose initiale qui leur avait été attribuée au hasard. Chez les patients dont le taux moyen de CLU était  $> 1,5$  fois la LSN, la dose a été augmentée à l'insu, passant de 10 mg à 30 mg ou de 30 mg à 40 mg, si aucun problème de tolérabilité n'avait été signalé. D'autres augmentations de la dose (jusqu'à une dose maximale de 40 mg) étaient permises au 7<sup>e</sup> et au 9<sup>e</sup> mois (augmentation d'un palier si le taux moyen de CLU était  $> 1$  fois la LSN).

Il était permis de réduire, à l'insu, la dose d'un palier pour des raisons de tolérabilité au cours des 7 premiers mois de traitement, la dose minimale étant de 5 mg. Après les 7 premiers mois, une diminution graduelle de plus d'un palier pouvait être réalisée à l'insu au cours de n'importe quel mois.

Les caractéristiques démographiques et les paramètres relatifs à la maladie que présentaient les patients au début de l'étude étaient généralement bien équilibrés entre les deux groupes de doses et ils concordaient avec les données épidémiologiques relatives à la maladie. L'âge moyen des patients était d'environ 38,5 ans, et ceux-ci étaient principalement des femmes (78,7 %). Quelques patients (3 patients, 2,0 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 55,3 % des patients étaient de race blanche. La majorité (82,0 %) des patients avaient déjà subi une chirurgie hypophysaire. La moyenne et la médiane des taux moyens de CLU mesurés sur 24 heures au début de l'étude s'établissaient à 470 nmol/24 heures et à 396,9 nmol/24 heures, respectivement (LSN : 166,48 nmol/24 heures). Au total, 116 (77 %) des patients répartis aléatoirement ont reçu le traitement pendant 7 mois, et 104 patients (69,3 %) ont achevé 12 mois de traitement, après quoi ils pouvaient choisir de participer à une phase de prolongation leur permettant de poursuivre le traitement par SIGNIFOR LAR s'ils en avaient tiré des bienfaits.

Au début de l'étude, 60 (40 %) des patients répartis aléatoirement étaient diabétiques, 24 patients (16 %) étaient prédiabétiques et 66 patients (44 %) avaient une glycémie normale. À la dernière évaluation effectuée dans le cadre de l'étude, 88 % des patients normoglycémiques (taux d'HbA<sub>1c</sub>  $< 5,7$  %) au départ étaient devenus prédiabétiques (taux d'HbA<sub>1c</sub> de 5,7 % à  $< 6,5$  %) ou diabétiques (taux d'HbA<sub>1c</sub>  $> 6,5$  %). Les taux d'HbA<sub>1c</sub> ont été stabilisés par l'ajout d'un traitement antihyperglycémiant, mais ne sont pas revenus à leurs valeurs initiales.

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients de chaque groupe de dose qui ont présenté une réponse au traitement d'après le taux moyen de CLU (taux moyen de CLU sur 24 heures  $\leq$  LSN) après 7 mois de traitement, sans égard à l'augmentation de la dose au 4<sup>e</sup> mois. Le paramètre d'évaluation secondaire clé était la proportion de patients de chaque groupe de dose qui ont présenté une réponse au traitement d'après le taux moyen de CLU après 7 mois de traitement et dont la dose n'a pas été augmentée avant le 7<sup>e</sup> mois. Le seuil prédéterminé de la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % relatif aux paramètres d'efficacité principal et secondaire clé était de 15 %. Les patients pour lesquels il n'y avait pas d'évaluation du taux moyen de CLU au 7<sup>e</sup> mois ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement. Les autres

paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la variation du taux de CLU sur 24 heures par rapport au début de l'étude, le taux plasmatique d'ACTH, le taux sérique de cortisol, les signes et les symptômes cliniques de la maladie de Cushing, ainsi que la qualité de vie liée à la santé évaluée au moyen du questionnaire SF-12v2 et de l'outil CushingQoL. Toutes les analyses ont été réalisées à partir des groupes de doses attribuées au hasard.

## Résultats

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité a été atteint dans les deux groupes de doses. Les patients ont été considérés comme répondant au traitement s'ils avaient reçu le traitement jusqu'au 7<sup>e</sup> mois et qu'à ce moment, leur taux moyen de CLU était inférieur ou égal à 1 fois la limite supérieure de la normale, sans égard à l'augmentation de la dose au 4<sup>e</sup> mois. Après 7 mois, 39,2 % (IC à 95 %; 28,0 à 51,2) et 40,8 % (IC à 95 %; 29,7 à 52,7) des patients répartis au hasard pour recevoir le pasiréotide à longue durée d'action à une dose initiale de 10 mg ou de 30 mg, tous les 28 jours, respectivement, ont présenté une réponse au traitement d'après le taux moyen de CLU. Les taux de réponse étaient plus élevés dans la strate des patients présentant un taux moyen de CLU inférieur (taux moyen de CLU  $\geq 1,5$  fois la LSN à  $\leq 2$  fois la LSN) que dans la strate des patients présentant un taux moyen de CLU supérieur (taux moyen de CLU  $> 2$  fois la LSN à  $\leq 5$  fois la LSN) (Tableau 10). Le taux de patients ayant répondu au traitement au 12<sup>e</sup> mois était de 35,1 % (26/74) et de 25,0 % (19/76) dans les groupes ayant reçu les doses initiales de 10 mg et de 30 mg, respectivement.

**Tableau 10** Taux de réponse au 7<sup>e</sup> mois en fonction du groupe de dose établi par répartition aléatoire et du taux initial moyen de CLU – Analyse d'efficacité principale

Catégorie de taux initial moyen de CLU	Pasiréotide à longue durée d'action 10 mg, tous les 28 jours	Pasiréotide à longue durée d'action 30 mg, tous les 28 jours
	n/N (%) IC à 95 %	n/N (%) IC à 95 %
Ensemble des patients* (analyse d'efficacité principale)	29/74 (39,2) (28,0, 51,2)	31/76 (40,8) (29,7, 52,7)
$\geq 1,5$ fois la LSN à $\leq 2$ fois la LSN	11/25 (44,0) (24,4, 65,1)	13/25 (52,0) (31,3, 72,2)
$> 2$ fois la LSN à $\leq 5$ fois la LSN	18/49 (36,7) (23,4, 51,7)	18/51 (35,3) (22,4, 49,9)

\*Les valeurs des évaluations du taux moyen de CLU au 7<sup>e</sup> mois étaient manquantes pour 17 (23,0 %) patients du groupe recevant la dose de 10 mg et 9 (11,8 %) patients du groupe recevant la dose de 30 mg; ces patients ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement.

Le paramètre d'évaluation secondaire clé de l'efficacité a été atteint dans les deux groupes de doses. Au 4<sup>e</sup> mois, la dose de pasiréotide à longue durée d'action a été augmentée progressivement chez 31 patients sur les 74 (41,9 %) du groupe traité à raison de 10 mg et chez 28 patients sur les 76 (36,8 %) du groupe traité à raison de 30 mg. En considérant tous les patients dont la dose a été augmentée avant le 7<sup>e</sup> mois comme n'ayant pas répondu au traitement, 25,7 % (IC à 95 %; 16,2 à 37,2) et 31,6 % (IC à 95 %; 21,4 à 43,3) des patients ayant reçu le pasiréotide à longue durée d'action à la dose initiale de 10 mg tous les 28 jours et de 30 mg tous les 28 jours, respectivement, ont présenté une réponse au traitement selon le taux moyen de CLU observé au 7<sup>e</sup> mois.

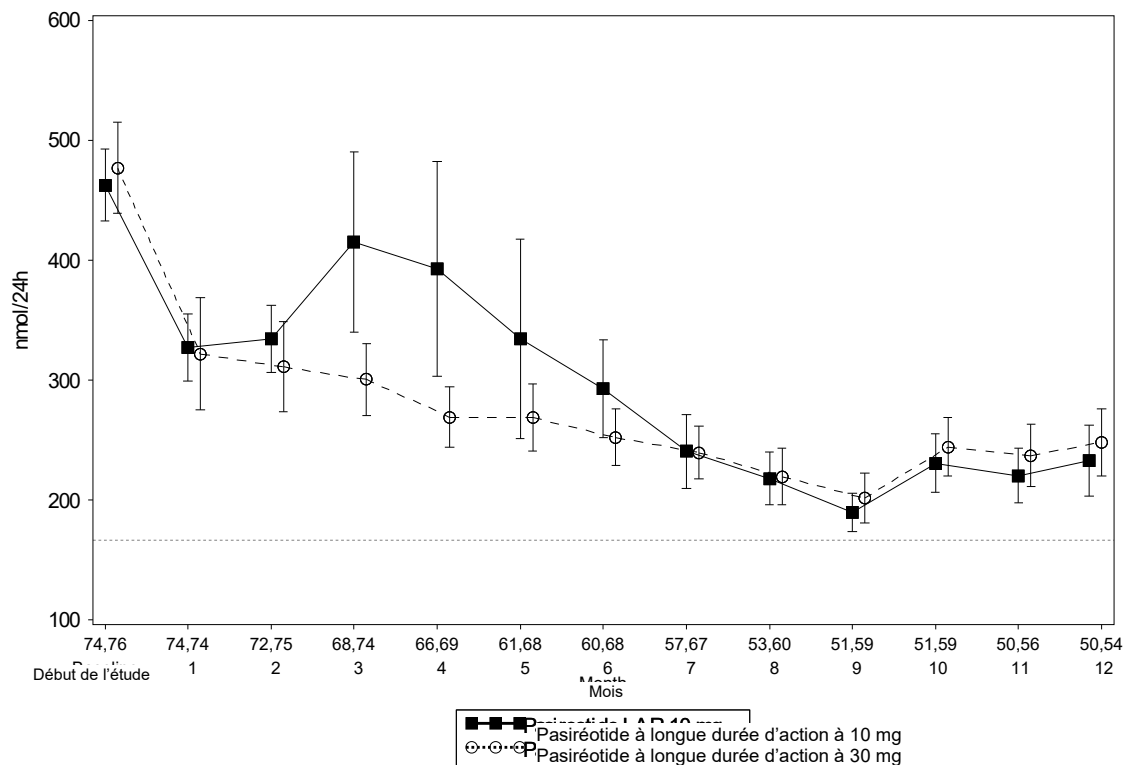
Une analyse auxiliaire à l'égard du paramètre d'évaluation principal a été réalisée au 7<sup>e</sup> mois auprès de la proportion de patients chez qui la maladie a été maîtrisée (c.-à-d. qui ont présenté un taux moyen de CLU  $\leq$  1,0 fois la LSN) ou partiellement maîtrisée (c.-à-d. qui ont présenté une réduction d'au moins 50 % du taux moyen de CLU par rapport au départ). Le taux groupé de patients ayant présenté une maîtrise complète ou partielle de la maladie au 7<sup>e</sup> mois s'établissait à 44,6 % et à 53,9 % des patients des groupes traités à raison de 10 mg et de 30 mg, respectivement (Tableau 11).

**Tableau 11 Taux de réponse au 7<sup>e</sup> mois en fonction du groupe de dose établi par répartition aléatoire – Analyse d'efficacité auxiliaire**

Catégorie de réponse	Pasiréotide à longue durée d'action à 10 mg tous les 28 jours	Pasiréotide à longue durée d'action à 30 mg tous les 28 jours
	N = 74 n (%)	N = 76 n (%)
Maladie maîtrisée (taux moyen de CLU $\leq$ LSN)	29 (39,2 %)	31 (40,8 %)
Maladie partiellement maîtrisée (réduction $\geq$ 50 % du taux moyen de CLU)	4 (5,4 %)	10 (13,2 %)
Réponse groupée	33 (44,6 %)	41 (53,9 %)

Dans les deux groupes de doses, le traitement par SIGNIFOR LAR a entraîné une diminution du taux moyen de CLU après 1 mois, et cette diminution s'est maintenue au fil du temps (Figure 1).

**Figure 1** Taux moyens ( $\pm$  e.-t.) de cortisol libre urinaire (nmol/24 h) mesurés à des moments déterminés jusqu'à 12 mois en fonction du groupe de dose établi par répartition aléatoire



Le nombre de patients qui ont contribué à la moyenne et à l'erreur-type (e.-t.) à chacun des mois est inscrit sous l'axe des X (10 mg/30 mg). Seules les visites prévues ont été prises en compte dans cette analyse. La ligne pointillée (---) représente la LSN relative au dosage du CLU (166,48 nmol/24 h).

Des diminutions des taux médians et moyens de CLU au 7<sup>e</sup> mois comparativement aux valeurs de départ ont également été démontrées par le pourcentage global de variation (Tableau 12). Des réductions des taux sériques de cortisol et des taux plasmatiques d'ACTH ont également été observées au 7<sup>e</sup> et au 12<sup>e</sup> mois dans chacun des groupes de doses.

**Tableau 12** Pourcentage de variation médiane des taux moyens de CLU au 7<sup>e</sup> mois par rapport au départ, en fonction des groupes de dose établis par répartition aléatoire

		Pasiréotide à longue durée d'action à 10 mg tous les 28 jours % de variation	Pasiréotide à longue durée d'action à 30 mg tous les 28 jours % de variation
Taux moyen de CLU (nmol/24 h)	N	74	76
Valeur initiale	Moyenne (é.-t)	462,6 (256,41)	477,1 (331,75)
	Médiane (min., max.)	409,8 (44,7, 1432,9)	371,6 (50,8, 1670)
Variation médiane (min., max.) du taux moyen de CLU (% par rapport au départ)*	7 <sup>e</sup> mois	-41,3 % (-47,9, -11,4)	-41,4 % (-53,0, -22,4)

\*Pour calculer le pourcentage de variation médiane des taux moyens de CLU par rapport au départ, on a imputé aux valeurs manquantes le pire pourcentage de variation des taux moyens de CLU observé au 7<sup>e</sup> mois dans chaque groupe de traitement.

Des diminutions de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique, en décubitus, et du poids corporel ont été signalées dans les deux groupes de doses au 7<sup>e</sup> mois. Globalement, les diminutions observées quant à ces paramètres avaient tendance à être plus importantes chez les patients qui avaient répondu au traitement selon le taux moyen de CLU que chez les autres patients. Des tendances similaires ont été relevées au 12<sup>e</sup> mois.

Au 7<sup>e</sup> mois, la majorité des patients montraient une réduction des signes ou des signes stables de la maladie de Cushing par rapport au début de l'étude. La rougeur faciale s'était atténuée chez 43,5 % (47/108) des patients, et plus du tiers des patients ont montré une diminution du coussin adipeux sus-claviculaire (34,3 %) et du coussin adipeux dorsal (34,6 %). Des résultats similaires ont été enregistrés au 12<sup>e</sup> mois.

La qualité de vie a été évaluée au moyen d'un outil de mesure générique de la qualité de vie (questionnaire général sur la santé SF-12v2) et d'un outil de mesure des résultats rapportés par les patients propre à la maladie (questionnaire CushingQoL). Les scores au questionnaire CushingQoL et au sommaire des aspects mentaux du questionnaire SF-12v2 montrent des améliorations dans les deux groupes de doses, mais pas les scores au sommaire des aspects physiques du questionnaire SF-12v2.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie non clinique**

#### ***Pharmacologie in vitro***

Le pasiréotide est un analogue de la somatostatine doté d'une forte affinité pour quatre sous-types de récepteurs de la somatostatine (hsst 1, hsst 2, hsst 3 et hsst 5) et d'une grande activité fonctionnelle. L'octréotide possède quant à lui une grande affinité subnanomolaire pour hsst 2, le récepteur auquel il se lie principalement, et une affinité moindre pour les sous-types hsst 3 et hsst 5. Dans des cultures in vitro des principales cellules hypophysaires responsables de la sécrétion de somatotrophine chez le rat, le pasiréotide s'est révélé trois fois plus puissant que l'octréotide pour ce qui est de la réduction de la sécrétion de somatotrophine stimulée par la somatocrine.

#### ***Pharmacologie in vivo***

On a constaté dans plusieurs expériences in vivo portant sur les effets à court et à long terme du pasiréotide (après injection s.-c., application au moyen de mini-pompes osmotiques ou utilisation de la préparation à longue durée d'action) que cet agent exerçait des effets puissants et durables sur les concentrations plasmatiques de somatotrophine et d'IGF-1.

### **Pharmacocinétique non clinique**

Chez toutes les espèces à l'étude, le pasiréotide a été bien absorbé après son administration par voie s.-c. (biodisponibilité de 100 %). De même, on a estimé que la biodisponibilité de la préparation à longue durée d'action administrée par voie i.m. à des rats avait atteint environ 100 %. Chez le rat, les taux d'exposition plasmatique ont généralement été proportionnels à la dose administrée. Chez les différentes espèces à l'étude, la proportion de liaison aux protéines plasmatiques a été modérée, et c'est chez l'humain qu'elle a été la plus faible (88 %). Par conséquent, les variations de ce paramètre ne devraient pas entraîner de variations substantielles des autres paramètres pharmacocinétiques. Le pasiréotide et/ou ses métabolites présents dans les tissus ont été éliminés rapidement de l'organisme après leur distribution dans les glandes corticosurrénales, le cortex rénal, la moelle osseuse, les parois vasculaires, les ganglions lymphatiques, la rate et le foie essentiellement. Ils n'ont guère pénétré le cerveau et ils n'ont pas été particulièrement captés par les tissus riches en mélanine (uvée et peau). Chez le rat et le lapin, on a observé une légère distribution du pasiréotide et/ou de ses métabolites dans les tissus fœtaux. Chez le rat, on a également noté une excrétion du pasiréotide radiomarqué dans le lait maternel.



## **Pharmacologie humaine**

### ***Pharmacodynamie***

Les études cliniques menées auprès de patients atteints d'acromégalie ont démontré qu'après 3 mois, le traitement par des injections i.m. mensuelles de SIGNIFOR LAR (de 20 à 60 mg) avait considérablement abaissé les concentrations de somatotrophine et d'IGF-1 et que cette baisse s'était maintenue par la suite.

Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques sur l'efficacité effectuées d'après un modèle E<sub>max</sub> (effet maximal) et un modèle de régression logistique, une augmentation de l'exposition au pasiréotide est associée à une diminution encore plus marquée des concentrations de somatotrophine et d'IGF-1, et le pasiréotide est supérieur à l'octréotide pour ce qui est de réduire la concentration d'IGF-1. Ces résultats concordent avec les taux de réponse (somatotrophine et IGF-1) observés dans les études C2305 et C2402.

Les analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques sur l'innocuité ont quant à elles mis en évidence une hausse modérée du risque d'hyperglycémie en cas d'augmentation de l'exposition au pasiréotide (passage de la dose de 40 mg à la dose de 60 mg) après le début du traitement. En outre, la présence d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial élevé et d'une GAJ initiale élevée a été associée à une hausse du risque d'hyperglycémie. On n'a pas établi de corrélation entre l'exposition au pasiréotide et l'intervalle QT ou la fonction hépatique.

### ***Pharmacocinétique***

Après l'administration d'une seule injection i.m. de SIGNIFOR LAR (dose variant de 10 à 60 mg) à des volontaires sains, on a observé le comportement pharmacocinétique suivant : 1) libération initiale immédiate et importante ( $C_{max, p1}$ ) 12 heures après l'injection, le 1<sup>er</sup> jour ( $T_{max, p1}$ ); 2) chute de la concentration entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour; 3) lente remontée jusqu'à l'atteinte de la concentration maximale ( $C_{max, p2}$ ) le 20<sup>e</sup> jour ( $T_{max, p2}$ ); et 4) phase de diminution de la concentration au cours des sept semaines suivantes. Dans le cas de la dose de 60 mg de SIGNIFOR LAR, la  $C_{max, p2}$  et l' $ASC_{inf}$  ont varié respectivement entre 15,8 et 29 ng/mL et entre 7971 et 13 395 ng•h/mL. Les comportements pharmacocinétiques de SIGNIFOR LAR observés chez les sujets occidentaux et les sujets asiatiques étaient similaires. L'exposition au pasiréotide ( $C_{max, p2}$  et  $ASC_{inf}$ ) est à peu près proportionnelle à la dose de SIGNIFOR LAR administrée lorsque cette dernière est comprise entre 10 et 60 mg. La clairance apparente ( $CL/F$ ) du pasiréotide à longue durée d'action varie entre 4,5 et 8,5 L/h. Le volume de distribution apparent ( $Vz/F$ ) est important (> 100 L). La demi-vie terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) de SIGNIFOR LAR est d'environ 16 jours. La biodisponibilité relative de SIGNIFOR LAR par rapport à SIGNIFOR (préparation pour injection sous-cutanée) varie de 106 à 148 %. Les paramètres pharmacocinétiques de SIGNIFOR LAR observés chez les volontaires sains et chez les patients atteints d'acromégalie étaient comparables. Les paramètres pharmacocinétiques relatifs à l'exposition au pasiréotide ont atteint l'état d'équilibre après 3 injections de ce médicament (**voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

## **TOXICOLOGIE**

## **Fondements pharmacologiques de l'innocuité**

L'innocuité cardiovasculaire du pasiréotide a été évaluée dans le cadre d'études in vitro (effets sur le courant des canaux potassiques hERG, la polarisation des fibres de Purkinje, les courants potassiques et les courants calciques et sodiques) et d'une étude in vivo menée chez des singes conscients porteurs d'un dispositif télémétrique (doses uniques de 0,4, 0,8 et 1,6 mg/kg administrées par voie s.-c.). Dans les études in vitro, on a observé une inhibition du courant des canaux hERG, qui était fonction de la concentration, à des concentrations de 13 µg/mL (inhibition de 8,2 %) et de 39 µg/mL (inhibition de 16,8 %). Dans le cadre d'une étude in vivo menée chez le singe (N = 4), la dose sans effet nocif observable (DSENO) a été de 1,6 mg/kg.

Les effets du pasiréotide sur les fonctions respiratoire et neurologique ont été évalués chez le rat (doses uniques de 0,8, 1,6 et 4,0 mg/kg administrées par voie s.-c.) et chez la souris (doses uniques de 0,4, 1,2, 4,0 et 12 mg/kg administrées par voie s.-c.). On n'a pas observé d'effets significatifs sur le plan toxicologique.

### **Toxicité d'une dose unique**

La toxicité aiguë du pasiréotide a été étudiée chez le rat et la souris après l'administration de doses de 15 et 30 mg/kg par voie s.-c. On n'a enregistré aucune mortalité.

### **Toxicité de doses multiples**

#### **Chez le rat**

L'étude déterminante sur la toxicité de doses multiples de pasiréotide chez les rongeurs a été menée chez des rats des deux sexes. Ces animaux ont reçu une injection quotidienne de 0,0008, 0,024, 0,08 ou 0,24 mg/kg de pasiréotide par voie s.-c. pendant 26 semaines. Ces doses ont respectivement été associées à des marges de 0,07, 0,24 (0,33 chez les mâles et 0,15 chez les femelles), 0,49 et 1,92 fois l'ASC observée chez l'humain après l'administration de 900 µg de pasiréotide 2 fois par jour. D'après les altérations histologiques de l'hypophyse (chez les mâles) et de l'appareil génital (chez les femelles), on a considéré que la DSENO était de 0,024 mg/kg/jour. En outre, durant l'étude de 26 semaines (6 cycles) menée chez le rat, l'administration de doses de 3,125 et 6,25 mg de pasiréotide à longue durée d'action par voie i.m. a été associée à des ASC<sub>0-28 j</sub> de 620,8 et 1062,5 ng•j/mL après le 1<sup>er</sup> cycle, soit des ASC<sub>0-28 j</sub> 1,3 et 2,3 fois supérieures au taux d'exposition générale observé après l'administration d'une dose de 60 mg à l'humain.

On est parti du principe que tous les effets imputables au pasiréotide étaient la conséquence des propriétés pharmacologiques de ce médicament, et ces effets ont cédé à une période de sevrage thérapeutique. On a remarqué une perte de poids chez les mâles à partir de 0,008 mg/kg et chez les femelles à la dose de 0,24 mg/kg. Par ailleurs, chez les mâles, on a noté une diminution du poids de l'hypophyse et une réduction de la masse cytoplasmique des cellules acidophiles/somatotrophes à des doses supérieures à 0,024 mg/kg. Chez les femelles, des altérations de l'appareil génital (diminution du nombre de corps jaunes, hyperplasie, hypertrophie

ou mucification de la muqueuse vaginale, hypertrophie vaginale) évocatrices d'une prolongation du cycle estral ont été décelées à des doses  $\geq 0,08$  mg/kg.

On a observé des effets inhibiteurs sur les organes lymphoïdes et hématopoïétiques, tels qu'une diminution du poids et une hypocellularité du thymus, ainsi qu'une diminution de l'activité hématopoïétique de la rate et de la moelle osseuse. On a également constaté une inhibition de la néoformation osseuse sous le cartilage de croissance du tibia et du fémur. On a observé des variations des paramètres biochimiques (hausse du taux sérique d'ALAT et baisse de l'albuminémie) et une diminution du poids du foie qui donnent à penser que le pasiréotide administré à forte dose aurait des effets néfastes sur le foie, qui seraient secondaires à la baisse du taux d'IGF-1 qu'il entraîne. Les variations des paramètres de la coagulation (allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée) notées chez les femelles sont probablement liées aux effets pharmacologiques du pasiréotide, notamment au fait qu'il influe sur la régulation par la somatotrophine de la production hépatique des facteurs de coagulation.

Les résultats des études sur la préparation de pasiréotide à longue durée d'action ont démontré que les effets généraux de cette dernière sont comparables à ceux de la préparation pour injection sous-cutanée. Les altérations des organes cibles (hypophyse, glandes surrénales et glande thyroïde, pancréas, os et moelle osseuse) qui ont été décelées au microscope concordent avec les effets pharmacologiques des analogues de la somatostatine.

### **Chez le singe**

L'étude déterminante sur la toxicité de doses multiples chez d'autres animaux que les rongeurs a porté sur des singes des deux sexes. Ces animaux ont reçu des doses de 0,4, 1,6 et 3,2 mg/kg/jour de pasiréotide pendant 39 semaines. Ces doses ont respectivement été associées à des marges de 12,2, 39,0 et 96,1 fois l'ASC observée chez l'humain après l'administration de 900 µg de pasiréotide 2 fois par jour chez les mâles et de 13,3, 54,7 et 102,6 fois cette ASC chez les femelles. À la lumière des altérations histologiques de l'hypophyse (hyperacidophilie dans l'antéhypophyse), de la glande thyroïde (petits follicules), du côlon (distension et matières fécales fermes) et des réactions au point d'injection, on a établi que la DSENO était de 1,6 mg/kg/jour. On est parti du principe que tous les effets imputables au pasiréotide étaient la conséquence des propriétés pharmacologiques de ce médicament, et ces effets ont cédé à une période de sevrage thérapeutique.

### **Génotoxicité**

Le pasiréotide ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène dans la batterie de tests de génotoxicité effectués, notamment le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique sur des lymphocytes prélevés dans le sang périphérique humain et le test du micronoyau chez le rat (in vivo).

## **Carcinogénicité**

Le pouvoir carcinogène du pasiréotide administré par voie s.-c. a été évalué au cours d'une étude de 26 semaines sur des souris transgéniques rasH2 (doses de 0, 0,5, 1,0 et 2,5 mg/kg/jour) et d'une étude biologique de 2 ans menée chez le rat (doses de 0, 0,01, 0,05 et 0,3 mg/kg/jour). Le pasiréotide ne s'est pas révélé carcinogène dans ces modèles murins.

## **Toxicité sur la reproduction et le développement**

Les effets du pasiréotide sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire ont été évalués chez le rat. Le pasiréotide a été administré à des rats par injection s.-c. à raison de 0,1, 1,0 et 10 mg/kg/jour avant et pendant l'accouplement et jusqu'au 6<sup>e</sup> jour de la gestation. Il n'a eu des effets que sur la fonction de reproduction des femelles, notamment un allongement des cycles estraux/une absence de cycles estraux à des doses  $\geq 1,0$  mg/kg, ainsi qu'une diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et/ou de fœtus viables à toutes les doses étudiées. On n'a pas établi de DSENO pour ce qui est de la fertilité des femelles ( $< 0,1$  mg/kg/jour).

On a étudié les effets du pasiréotide sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin. Les rates ont reçu 1, 5 ou 10 mg/kg/jour de pasiréotide par injection s.-c. du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation. À la dose de 10 mg/kg et en cas de toxicité et de mortalité maternelles, on a remarqué les effets suivants sur la génération F<sub>1</sub> : augmentation du nombre de résorptions précoces/totales, diminution du poids fœtal et rotation anormale des membres. La DSENO fœtale s'est établie à 5 mg/kg. Le pasiréotide ne s'est pas révélé tératogène chez le rat.

Les lapines ont reçu 0,05, 1,0 ou 5,0 mg/kg/jour de pasiréotide par injection s.-c. du 7<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour de la gestation. On a observé des cas de toxicité maternelle à partir de la dose de 1,0 mg/kg et des décès à la dose de 5,0 mg/kg. À des doses  $\geq 1$  mg/kg et en présence de toxicité maternelle, on a noté des effets toxiques sur la reproduction et le développement fœtal (augmentation du nombre de résorptions précoces et/ou totales, diminution du poids fœtal). La dose de 5 mg/kg a entraîné des avortements et une diminution du nombre de fœtus viables. On a jugé que l'augmentation du nombre de variations squelettiques observée à cette dose était imputable à la diminution du poids des fœtus. Les DSENO maternelle et fœtale étaient de 0,05 mg/kg. Le pasiréotide n'a pas plus eu d'effets tératogènes chez le lapin.

Enfin, on a étudié les effets du pasiréotide sur les développements prénatal et postnatal de rats. Pour ce faire, on a administré du pasiréotide à raison de 2, 5 ou 10 mg/kg/jour par injection s.-c. aux rates de la génération F<sub>0</sub> du 6<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'aux 21<sup>e</sup>, 22<sup>e</sup> ou 23<sup>e</sup> jours ayant suivi la mise bas. On a observé une toxicité maternelle à toutes les doses et des morts liées au médicament à l'étude à la dose de 5 mg/kg. L'administration du pasiréotide n'a pas influé sur les paramètres maternels (l'indice de gestation, la durée de la gestation, le nombre de rats vivants, le nombre de rats mort-nés, le nombre de lésions secondaires à l'implantation, les proportions des deux sexes au sein des portées et l'indice de naissances vivantes sont demeurés inchangés). On a décelé à toutes les doses une diminution du poids des rats de la génération F<sub>1</sub>. En raison du faible poids de ces rats, on a constaté un léger retard moyen du déploiement du pavillon interne de l'oreille dans tous les groupes. Après le sevrage, les gains de poids enregistrés dans tous

les groupes étaient similaires, ce qui démontre que les effets toxiques du pasiréotide sont réversibles. On n'a pas noté d'effets néfastes sur la fonction visuelle, le développement physique, le comportement, les paramètres macroscopiques, les fonctions parentales ou les paramètres utérins chez les adultes de la génération F<sub>1</sub>.

### **Antigénicité**

On n'a pas réalisé d'étude sur l'antigénicité de la préparation de pasiréotide pour injection s.-c. Cela dit, dans le cadre d'une étude portant sur l'administration de pasiréotide à longue durée d'action par voie i.m. à 59 rats, on a décelé la présence d'anticorps anti-pasiréotide chez 26 d'entre eux. On a jugé qu'il ne s'agissait pas d'anticorps neutralisants, puisque les effets pharmacologiques et les concentrations du pasiréotide sont demeurés inchangés.

### **Immunotoxicité**

Les effets immunotoxiques du pasiréotide ont été évalués dans une étude d'immunotoxicité de 4 semaines chez le rat (doses de 0,08, 0,24 et 0,8 mg/kg/jour par voie s.-c.). Il est apparu que les effets immunotoxiques du pasiréotide sont légers. On a observé une légère baisse du nombre de lymphocytes chez les mâles aux doses de 0,24 et 0,8 mg/kg/jour (nombre total de lymphocytes, nombre total absolu de lymphocytes T et nombres absolus de lymphocytes T auxiliaires, de lymphocytes T cytotoxiques, de cellules tueuses naturelles et de lymphocytes B); cela dit, on n'a pas relevé d'effets toxiques significatifs du pasiréotide sur la fonction immunitaire (plus précisément, le traitement par le pasiréotide n'a pas influé sur les titres d'IgM anti-KLH et d'IgG anti-KLH).

### **Phototoxicité**

Il y avait un pic d'absorption significatif à environ 360 nm dans le spectre d'absorption du pasiréotide. L'étude de phototoxicité qui a été menée in vitro n'a pas mis en évidence d'effets phototoxiques de cet agent.

## RÉFÉRENCES

1. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, *et al.* (2009) Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*; 555-574.
2. Dekkers O M, Biermasz N R, Pereira A M, *et al.* (2008) Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*; 93: 61-67.
3. Feelders R A, Hofland L J, O. van Aken M, *et al.* (2009) Medical Therapy of Acromegaly. *Drugs*; 69(16): 2207-2226.
4. Giustina A, Chanson P, Bronstein M D, *et al.* (2010) A consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 3141-3148.
5. Colao A, Bronstein M, Freda P, *et al.* (2012) Pasireotide LAR is significantly more effective than octreotide LAR at inducing biochemical control in patients with acromegaly: results of a 12-month randomized, double-blind, multicenter, Phase III study; présenté lors du congrès ICE/ECE 2012, à Florence, en Italie; Endocrine Abstracts 2012, 29 Oct 2012.
6. Holdaway I M, Bolland M J and Gamble G D (2008) A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*; 159: 89-95.
7. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, *et al.* (2011) Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology*; 164: 877-884.
8. Filopanti M, Ronchi C, Ballarè E, *et al.* (2005) Analysis of Somatostatin Receptors 2 and 5 Polymorphisms in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*; 90(8): 4824-4828.
9. Badia X, Webb S M, Prieto L and Lara N (2004) Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health and Quality of Life Outcomes*; 2:13.
10. Schmid HA and Brueggen J. Effect of Somatostatin analogues on glucose homeostasis in rats. *Journal of Endocrinology* (2012) 212, 49-60.
11. Schmid HA. Schoeffter P. Functional Activity of the Multiligand Analog SOM230 at Human Recombinant Somatostatin Receptor Subtypes Supports Its Usefulness in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 80 (1) 47-50, 2004.
12. Schmid HA, Silva AP. Short term and long term effects of octreotide and SOM230 on GH, IGF-1, ACTH, corticosterone and ghrelin in rats. *Journal of Endocrinological Investigation*. 28 (Suppl.11); 28-35, 2005.

13. Schmid, HA. Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. *Molecular and Cellular Endocrinology*. (2008): 286/1-2, 69-74.
14. Lewis I, Albert R, Bauer W, *et al.* (2004) The Superior Therapeutic Properties of SOM230 Originate from Unique Structural Elements. *Chimia* 58 No.4: 222-227.
15. Batista D L, Zhang X, Gejman R, *et al.* (2006) The Effects of SOM230 on Cell Proliferation and Adrenocorticotropin Secretion in Human Corticotroph Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*; 91(11): 4482-4488.
16. Arzt E, Bronstein M, Guitelman M (2006) Acromegaly: Molecular Expression of Somatostatin Receptor Subtypes and Treatment Outcome. *Pituitary Today: Molecular, Physiological and Clinical Aspects*; vol 35, p.129-134.
17. Colao A, Auriemma R, Galdiero M, *et al.* (2009) Effects of Initial Therapy for Five Years with Somatostatin Analogs for Acromegaly on Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Levels, Tumor Shrinkage, and Cardiovascular Disease: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 94: 3746-3756.
18. Colao A (2012) Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary*; 15: 50-58.
19. Fossa A, Langdon G, *et al.* (2011) The Use of Beat-to-Beat Electrocardiogram Analysis to Distinguish QT/QTc Interval Changes Caused by Moxifloxacin From Those Caused by Vardenafil. *Clinical pharmacology & Therapeutics*; 90(3):449-54.
20. Fossa A, Wisialowski T, *et al.* (2007) Analyses of Dynamic Beat-to-Beat QT–TQ Interval (ECG Restitution) Changes in Humans under Normal Sinus Rhythm and Prior to an Event of Torsades de Pointes during QT Prolongation Caused by Sotalol. *A.N.E.*; 12(4):338-48.
21. Fossa A, Zhou M, (2010) Assessing QT prolongation and electrocardiography restitution using a beat-to-beat method. *Cardiology Journal*; 17(3):230-43.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **P<sup>r</sup>SIGNIFOR<sup>MD</sup> LAR<sup>MD</sup>** pasiréotide pour suspension injectable

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de SIGNIFOR LAR pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SIGNIFOR LAR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

SIGNIFOR LAR est utilisé pour le traitement de l'acromégalie et de la maladie de Cushing chez l'adulte. On s'en sert lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou qu'elle n'a pas donné de bons résultats. On ne sait pas si SIGNIFOR LAR est sûr d'emploi et efficace chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

L'acromégalie est une affection causée par une augmentation du volume de l'hypophyse, appelée *adénome hypophysaire*. Cet adénome stimule la production d'une quantité excessive de somatotrophine, une hormone qui règle normalement la croissance des tissus, des organes et des os. Cette surproduction hormonale entraîne une augmentation du volume des os et des tissus, en particulier ceux des mains et des pieds.

La maladie de Cushing est causée par un adénome hypophysaire qui produit une trop grande quantité d'une hormone appelée *corticotrophine* (ACTH). La production excessive d'ACTH pousse l'organisme à produire du cortisol, une autre hormone, en trop grande quantité.

La surproduction de cortisol peut causer une prise de poids, notamment à la taille, un visage lunaire, une transpiration excessive, un amincissement de la peau avec tendance aux ecchymoses et à la sécheresse, une faiblesse musculaire et osseuse, des anomalies menstruelles, une croissance excessive de poils sur le corps et au visage, une perte musculaire accompagnée d'une faiblesse généralisée et de fatigue, un état dépressif et une baisse de la libido.

SIGNIFOR LAR ne doit être prescrit que par un médecin expérimenté. Il vous sera administré par des professionnels de la santé possédant les compétences requises, sous la supervision de ce médecin.

##### **Les effets de ce médicament :**

Dans l'acromégalie, SIGNIFOR LAR entraîne une baisse de la production de somatotrophine (GH) et du facteur 1 de croissance analogue de l'insuline (IGF-1), ce qui atténue les symptômes de l'acromégalie.

Dans la maladie de Cushing, SIGNIFOR LAR réduit la production d'ACTH et diminue par conséquent la production de cortisol, ce qui atténue les symptômes.

##### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- Vous êtes allergique au pasiréotide ou à tout autre ingrédient de la préparation ou de son contenant.
- Vous avez des problèmes de foie modérés ou graves.
- Votre diabète n'est pas maîtrisé.
- Vous êtes enceinte.
- Vous êtes une femme apte à procréer qui n'utilise pas de méthode de contraception.
- Vous allaitez.
- Vous avez des problèmes cardiaques.

##### **L'ingrédient médicinal :**

Pamoate de pasiréotide

##### **Les ingrédients non médicinaux importants :**

**Flacon :** poly(D, L-lactide-*co*-glycolide) (50-60 : 40-50), poly(D, L-lactide-*co*-glycolide) (50 : 50)

**Seringue préremplie :** carmellose sodique, eau stérile pour injection, mannitol, poloxamère 188.

##### **La présentation :**

SIGNIFOR LAR est une poudre accompagnée d'un solvant pour injection.

Poudre : poudre de couleur légèrement jaunâtre à jaunâtre, présentée dans un flacon.

Solvant pour suspension injectable : liquide clair incolore ou légèrement jaunâtre à légèrement brunâtre présenté dans une seringue préremplie.

SIGNIFOR LAR est une poudre offerte en flacon, dans une trousse comprenant :

- un flacon de poudre SIGNIFOR LAR contenant 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg ou 60 mg de pasiréotide pour suspension injectable;
- une seringue préremplie contenant 2 mL du diluant nécessaire à la reconstitution et portant une étiquette détachable;
- un adaptateur de flacon servant à faire passer le diluant de la seringue préremplie au flacon de poudre, sans avoir à manipuler d'aiguille;
- une aiguille pour injection et son dispositif de sécurité (calibre 20, 38 mm [1,5 po]);
- un mode d'emploi;
- la notice d'emballage.



## MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves comprennent :

- les problèmes de foie;
- les problèmes cardiaques (battements cardiaques lents ou irréguliers);
- les modifications du taux de sucre dans le sang (glycémie).

### Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SIGNIFOR LAR si :

- vous avez des problèmes avec votre taux de sucre sanguin, qui est soit trop élevé (*hyperglycémie*), soit trop faible (*hypoglycémie*);
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez de graves problèmes de rein;
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, tels qu'une fréquence ou un rythme cardiaque irréguliers, ou une anomalie de l'activité électrique du cœur appelée *allongement de l'intervalle QT*;
- vous prenez des médicaments pour réguler vos battements cardiaques (antiarythmiques) ou d'autres médicaments qui pourraient influencer sur l'activité électrique du cœur;
- votre taux de potassium ou de magnésium sanguin est anormalement faible;
- vous avez une diarrhée ou des vomissements violents, ou vous êtes très déshydraté;
- vous avez des antécédents d'évanouissement ou de sensation d'évanouissement imminent;
- vous avez des calculs biliaires (*cholélithiase*);
- vos taux d'hormones hypophysaires sont faibles;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez une grossesse; on ignore si SIGNIFOR LAR peut être nocif pour le bébé à naître;
- vous allaitez; on ne sait pas si SIGNIFOR LAR passe dans le lait maternel;
- vous prenez des médicaments servant à maîtriser votre tension artérielle (comme des bêtabloquants ou des bloqueurs des canaux calciques);
- vous prenez des médicaments qui agissent sur la coagulation du sang;
- vous prenez des médicaments qui servent à réguler les taux d'électrolytes (potassium, magnésium) dans le sang;
- il se peut que votre médecin surveille votre taux de sucre sanguin (glycémie). Il pourrait vous prescrire des médicaments qui permettent d'équilibrer votre glycémie ou ajuster la dose de tels médicaments, si vous en prenez déjà.

Avant que vous receviez SIGNIFOR LAR pour la première fois, votre médecin doit vous faire passer certains examens, notamment :

- une analyse sanguine pour déterminer votre glycémie à jeun et votre taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>);

- une évaluation de la fonction hépatique;
- une analyse des électrolytes;
- une électrocardiographie (ou ECG; examen permettant d'évaluer l'activité électrique du cœur);
- une échographie de la vésicule biliaire.

**Vous devrez refaire ces examens durant le traitement.**

Vous devrez aussi vérifier votre glycémie (taux de sucre dans le sang) durant le traitement par SIGNIFOR LAR, particulièrement au début du traitement et après une augmentation de la dose. Votre médecin vous dira à quelle fréquence vous devez mesurer votre glycémie.

Il se peut que votre médecin vérifie régulièrement l'état de votre vésicule biliaire et les taux d'enzymes hépatiques et d'hormones hypophysaires dans votre sang.

### Durant le traitement par SIGNIFOR LAR

Avertissez votre médecin sans tarder si vous remarquez les symptômes suivants :

- faiblesse extrême;
- perte de poids;
- nausées ou vomissements;
- baisse de la tension artérielle.

Si vous faites de l'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) pendant votre traitement par SIGNIFOR LAR, votre médecin pourrait vous prescrire un autre médicament pour abaisser votre glycémie. Il pourrait aussi modifier votre dose de SIGNIFOR LAR ou vous conseiller de cesser le traitement.

### Enfants et adolescents de moins de 18 ans

SIGNIFOR LAR ne doit pas être employé chez les enfants et les adolescents.

Pour éviter de tomber enceinte durant son traitement, toute femme apte à procréer qui est traitée par SIGNIFOR LAR doit utiliser une méthode de contraception adéquate. Le traitement par SIGNIFOR LAR peut altérer la fertilité (capacité d'avoir des enfants). Si vous désirez tomber enceinte, vous devrez attendre deux mois après l'arrêt de ce traitement pour entreprendre un projet de grossesse. Parlez-en à votre médecin.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Étant donné que SIGNIFOR LAR peut entraîner de la fatigue, des maux de tête et des étourdissements, attendez de savoir comment vous réagissez à ce médicament avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une vigilance particulière.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Si vous prenez ou avez pris récemment n'importe quel autre médicament**, y compris des produits vendus avec ou sans ordonnance, des vitamines ou des suppléments à base d'herbes médicinales, **dites-le au médecin ou au pharmacien.**

Il pourrait y avoir des interactions entre SIGNIFOR LAR et les autres médicaments que vous prenez, ce qui pourrait causer des effets secondaires. SIGNIFOR LAR pourrait modifier le mode d'action des autres médicaments, et ces derniers pourraient modifier le mode d'action de SIGNIFOR LAR. Il se pourrait que votre médecin juge nécessaire de modifier votre dose de SIGNIFOR LAR ou la dose de vos autres médicaments. Si vous prenez l'un des médicaments ci-après, dites-le à votre médecin.

Voici la liste de certains médicaments – mais non de tous les médicaments – qui pourraient augmenter le risque de problèmes du rythme cardiaque pendant le traitement par SIGNIFOR LAR. Vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre d'autres médicaments avec SIGNIFOR LAR.

**Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec SIGNIFOR LAR sont les suivants :**

- Antiarythmiques, qui servent à régulariser le rythme cardiaque (p. ex. amiodarone, disopyramide, procaïnamide, quinidine, sotalol, ibutilide, dronédarone, flécaïnide, propafénone);
- Médicaments qui peuvent nuire au bon fonctionnement du cœur (en allongeant l'intervalle QT)
  - Antipsychotiques (p. ex. halopéridol, pimozide, dropéridol, ziprasidone, chlorpromazine);
  - Antidépresseurs (p. ex. imipramine, citalopram, amitriptyline, maprotiline, venlafaxine);
  - Méthadone;
  - Antibiotiques (p. ex. clarithromycine, moxifloxacine, érythromycine, azithromycine, tacrolimus, lévofloxacine, ciprofloxacine);
  - Antipaludéens (p. ex. chloroquine, quinine);
  - Antifongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
  - Antagonistes des récepteurs dopaminergiques (p. ex. dompéridone);
  - Antiémétiques (p. ex. ondansétron intraveineux);
  - Médicaments contre le cancer (p. ex. sunitinib, nilotinib, vandétanib, lapatinib, vorinostat);
- Médicaments contre l'asthme (p. ex. formotérol, salmétérol);
- Diurétiques (médicaments qui font uriner);
- Laxatifs et lavements;
- Amphotéricine B;
- Corticostéroïdes à forte dose;
- Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque et qui allongent l'intervalle PR :
  - Antihypertenseurs (p. ex. aténolol, diltiazem, vérapamil, clonidine);
  - Médicaments servant à traiter l'insuffisance cardiaque (p. ex. digoxine);
  - Médicaments servant à traiter la sclérose en plaques (p. ex. fingolimod);
  - Médicaments contre l'infection par le VIH (p. ex. atazanavir);
- Autres médicaments comme la cyclosporine, et la bromocriptine;

- Médicaments servant à prévenir la formation de caillots sanguins (anticoagulants);
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments administrés par voie orale.

La liste ci-dessus n'est pas complète et d'autres médicaments pourraient augmenter votre risque d'éprouver des effets secondaires durant le traitement par SIGNIFOR LAR. Dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un de ces produits ou d'autres médicaments, même ceux que l'on peut obtenir sans ordonnance (y compris les médicaments en vente libre, les vitamines ou les produits à base d'herbes médicinales).

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

SIGNIFOR LAR est une poudre accompagnée d'un solvant pour injection.

Poudre : poudre de couleur légèrement jaunâtre à jaunâtre, présentée dans un flacon.

Solvant pour suspension injectable : liquide clair incolore ou légèrement jaunâtre à légèrement brunâtre présenté dans une seringue préremplie.

N'utilisez pas SIGNIFOR LAR si la poudre qui se trouve dans le flacon a changé de couleur ou si le solvant n'est pas transparent ou contient des particules.

Votre professionnel de la santé préparera la solution de SIGNIFOR LAR et l'examinera avant de l'injecter.

Il ne faut utiliser SIGNIFOR LAR que si :

- la suspension est d'apparence laiteuse, de couleur légèrement jaunâtre à jaunâtre et de consistance homogène, sans particules visibles.

**Dose habituelle :**

**Posologie initiale recommandée :**

- Acromégalie : 40 mg toutes les 4 semaines
- Maladie de Cushing : 10 mg toutes les 4 semaines

Suivant les résultats de vos examens ou votre état, le médecin pourrait vous prescrire une dose plus ou moins forte.

SIGNIFOR LAR vous sera administré par injection :

- par un médecin ou une infirmière (seulement par un professionnel de la santé formé),
- dans un muscle profond de la fesse,
- toutes les 4 semaines,
- dans la fesse gauche ou la fesse droite, en alternance.

Votre médecin vous indiquera la dose de SIGNIFOR LAR que vous recevrez, et à quel moment vous la recevrez. Il peut arriver que votre médecin modifie votre dose de SIGNIFOR LAR, ou encore l'intervalle entre les injections.

Si vous avez des questions, communiquez avec le médecin, l'infirmière ou un pharmacien.

### Comment prendre SIGNIFOR LAR

Votre médecin surveillera régulièrement votre état pour évaluer l'efficacité du traitement. Il vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre SIGNIFOR LAR et vous indiquera si vous devez interrompre temporairement le traitement ou le cesser définitivement.

### Surdosage :

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

### Dose oubliée :

Si vous omettez de vous présenter à votre rendez-vous pour recevoir votre injection, communiquez avec votre médecin dès que possible.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires fréquents de SIGNIFOR LAR sont les suivants :

- Diarrhée, nausées, douleurs abdominales, gêne abdominale, ballonnements, vomissements, perte d'appétit, constipation, flatulences, indigestion, selles fréquentes
- Chute de cheveux
- Maux de tête, étourdissements
- Évanouissements
- Altération du sens du goût (*dysgueusie*)
- Insomnie
- Douleur, malaise, démangeaisons et enflure au point d'injection
- Maux de dos
- Fatigue
- Fatigue, faiblesse, inactivité
- Peau sèche, parcheminée ou qui pèle
- Démangeaisons
- Irritation des yeux, vision trouble
- Douleur thoracique
- Douleur ou spasmes musculaires, douleur aux articulations
- Tension artérielle élevée
- Enflure des membres
- Hausse du taux de certains enzymes ou d'autres substances dans le sang (p. ex. créatinine phosphokinase, phosphatase alcaline, lactico-déshydrogénase, acide urique, urée, créatinine, triglycérides, lipides).

Si n'importe lequel de ces effets vous incommode gravement, **informez-en votre médecin.**

SIGNIFOR LAR peut fausser les résultats des analyses sanguines. C'est votre médecin qui décidera quand effectuer ces analyses et qui en interprétera les résultats.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	Si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Très fréquents</b>			
<b>Taux de sucre sanguin anormalement élevé (hyperglycémie) ou diabète :</b> soif excessive, hausse de la production d'urine, augmentation de l'appétit avec perte de poids, fatigue, nausées, vomissements, douleur abdominale			√
<b>Calculs biliaires (cholélithiase) ou leurs complications:</b> douleur subite au dos ou au côté droit de l'abdomen (flanc), douleur subite à l'épaule droite ou entre les omoplates, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fièvre accompagnée de frissons, nausées			√
<b>Fréquents</b>			
<b>Baisse du taux de cortisol (hypocortisolisme) :</b> faiblesse extrême, perte de poids, nausées, vomissements, tension artérielle basse			√
<b>Baisse du nombre de globules rouges (anémie) :</b> fatigue, pâleur			√
<b>Battements cardiaques lents (bradycardie) :</b> faiblesse, fatigue, essoufflement, sensation de tête légère, évanouissement ou sensation d'évanouissement imminent;			√
<b>Changement de l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT) :</b> étourdissements, palpitations, évanouissement ou sensation d'évanouissement imminent, convulsions			√
<b>Troubles du foie (paramètres hépatiques plus élevés que la normale) :</b> démangeaisons, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez un médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	Si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Inflammation du pancréas (pancréatite) :</b> douleur abdominale persistante qui s'étend au dos ou qui s'aggrave lorsque vous êtes couché, indigestion, nausées, vomissements, diarrhée, gonflement et sensibilité de l'abdomen et ballonnements			√
<b>Altération des paramètres de la coagulation :</b> ecchymoses étendues ou saignement inhabituel de la peau ou d'une autre partie du corps			√
<b>Inflammation de la vésicule biliaire (cholécystite) :</b> douleur intense dans la partie supérieure droite de l'abdomen, douleur qui irradie dans l'épaule ou le dos, nausées, vomissements, fièvre			√
<b>Rapporté après la commercialisation et de fréquence inconnue</b>			
<b>Hausse de la concentration de cétones dans l'urine ou le sang :</b> Haleine à l'odeur fruitée, difficulté à respirer, confusion			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par SIGNIFOR LAR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas administrer SIGNIFOR LAR après la date de péremption indiquée sur la boîte.
- Conserver au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8 °C.
- Ne pas congeler.

On ne doit pas jeter les médicaments dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous ne prenez plus. De telles mesures contribueront à protéger l'environnement.

**Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

[www.recordatirarediseases.com/ca](http://www.recordatirarediseases.com/ca)

ou en communiquant avec le promoteur, : Recordati Rare Diseases Canada Inc., au 1-905-827-1300

SIGNIFOR et LAR sont des marques déposées.

Ce dépliant a été rédigé par :  
Recordati Rare Diseases Canada Inc  
Toronto, ON, M4N 3N1

Dernière révision : 19 mai 2020