



Signifor® en pratique

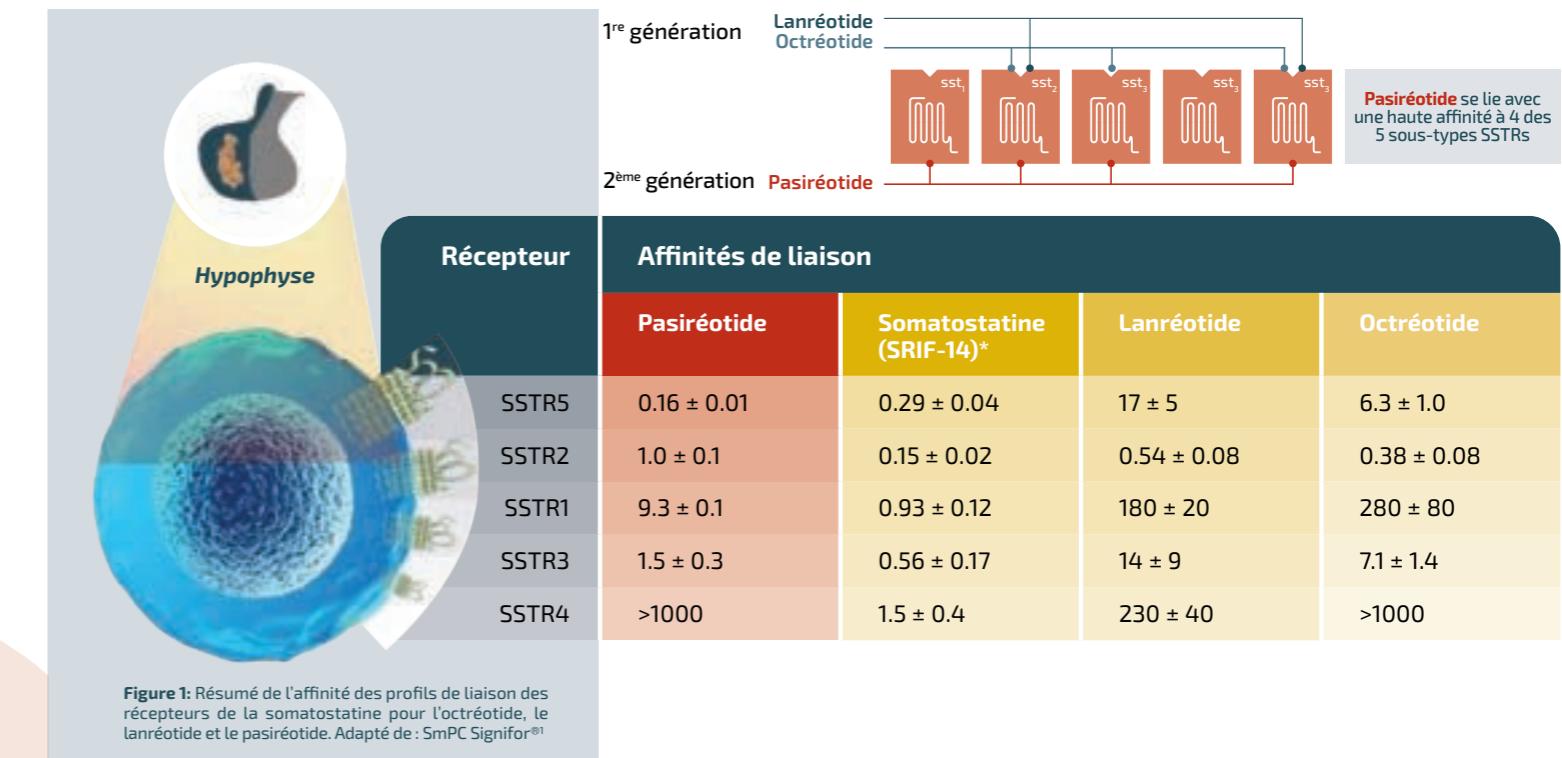


Signifor® 20mg, 40mg et 60mg poudre et solvant pour suspension injectable sont indiqués pour le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.¹

Cette brochure est destinée aux professionnels de la santé.

Mécanisme d'action du Signifor®

Signifor® contient le principe actif pasireotide, un analogue de la somatostatine de deuxième génération. Le pasireotide se lie avec une haute affinité à quatre des cinq récepteurs de la somatostatine (SSTRs), ce qui le rend efficace dans le traitement de l'acromégalie.¹

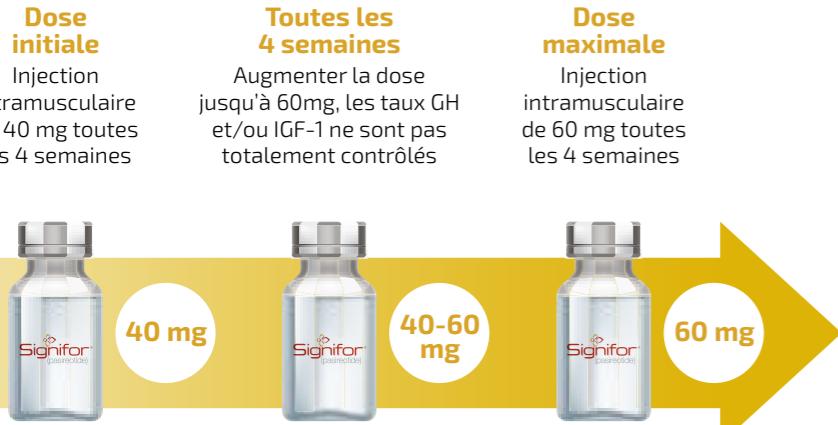


Signifor® en pratique



Comment démarrer Signifor® ?

Dose initiale¹



La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exagérée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale (LLN)) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor®. La dose peut être temporairement ou définitivement réduite par paliers de 20 mg, avec une dose minimale de 20 mg toutes les 4 semaines.¹

Populations particulières¹

Insuffisance rénale

- Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire

Insuffisance hépatique

- Insuffisance hépatique légère (Child Pugh A): aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.
- Insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B): **dose initiale: 20 mg, dose maximale: 40 mg toutes les 4 semaines**
- Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C): contre-indication

Patients âgés

- Les données sont limitées, mais rien n'indique qu'un ajustement de la dose soit nécessaire

Population pédiatrique

- Aucune donnée n'est disponible

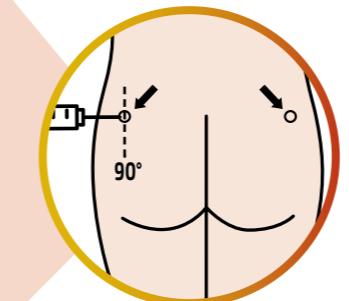
Grossesse

- Déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception

Allaitement

- L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Signifor®

Mode d'administration¹



Signifor® doit être administré par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté. La suspension de Signifor® doit être préparée juste avant son administration.

Il est nécessaire d'alterner les sites d'injections intramusculaires répétées entre le grand fessier gauche et le grand fessier droit.

Recordati Rare Diseases, en collaboration avec Eurocept Homecare, propose **un service d'injection gratuit à domicile**, appelé Signi-Care. Ce programme implique qu'une infirmière spécialisée se rendra chez le patient, sur rendez-vous, pour lui administrer l'injection, évitant ainsi au patient de se déplacer.

Ce service est bien entendu sans obligation.

Si vous souhaitez obtenir le formulaire d'inscription, veuillez envoyer un courriel à RRDBeneluxinfo@recordati.com.



Pour obtenir des instructions sur la reconstitution du médicament avant son administration, scannez le code QR

Tests et contrôles recommandés lors de l'initiation du traitement et du suivi¹

	Pancréas	Foie	Cœur	Hypophyse	Vésicule biliaire
Avant l'initiation	Niveau de glycémie à jeun (FPG)/Hémoglobine glyquée (HbA _{1c})	Fonction hépatique	Électrocardiogramme (ECG), taux de potassium et de magnésium sériques	Contrôle TSH/T4 libre/ACTH/cortisol	Une échographie de la vésicule biliaire est recommandée
Pendant le traitement	Niveau de glycémie : chaque semaine pendant les 3 premiers mois et les 2 à 4 premières semaines après augmentation de la dose	Fonction hépatique après 1, 2, 4, 8 et 12 semaines de traitement. Puis, si cliniquement indiqué	ECG 21 jours après le début du traitement	Contrôle périodique de la fonction d'hypophysaire	Examen échographique 6 à 12 mois après le début de la maladie
Après l'arrêt du traitement	Contrôle de FPG après 4 semaines et contrôle de l'HbA _{1c} 3 mois après la fin du traitement (sang)	-	-	-	-



Signifor[®] offre un profil de sécurité cohérent...

... avec celui des analogues de la somatostatine (SSA) de première génération, à l'exception d'une fréquence et d'un degré d'hyperglycémie plus élevés³

Résultats de l'étude clinique de phase III PAOLA:³

Effets indésirables (>5% dans chaque groupe), n (%)	Signifor [®] 40mg (n=63)*		Signifor [®] 60mg (n=62)		Contrôle actif* (n=66)	
	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
Hyperglycémie	21 (33)	7 (11)	19 (31)	5 (8)	9 (14)	0
Diabète sucré	13 (21)	0	16 (26)	2 (3)	5 (8)	0
Diarrhée	10 (16)	0	12 (19)	0	3 (5)	1 (2)
Cholélithiasse	6 (10)	0	8 (13)	0	9 (14)	0
Céphalées	9 (14)	0	2 (3)	0	3 (5)	0
Nasopharyngite	4 (6)	0	7 (11)	0	2 (3)	0

Tous les patients ne présentent pas d'hyperglycémie. L'hyperglycémie est un effet secondaire prévisible du mécanisme d'action de Signifor[®].

Adapté de Gadelha LR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:875-84.

Prise en charge de l'hyperglycémie^{1,3,4}

Un traitement avec Signifor[®] peut provoquer l'hyperglycémie.^{1,2} Il s'agit d'un effet secondaire attendu lié au mode d'action de Signifor et non une diminution de la sensibilité à l'insuline.⁴

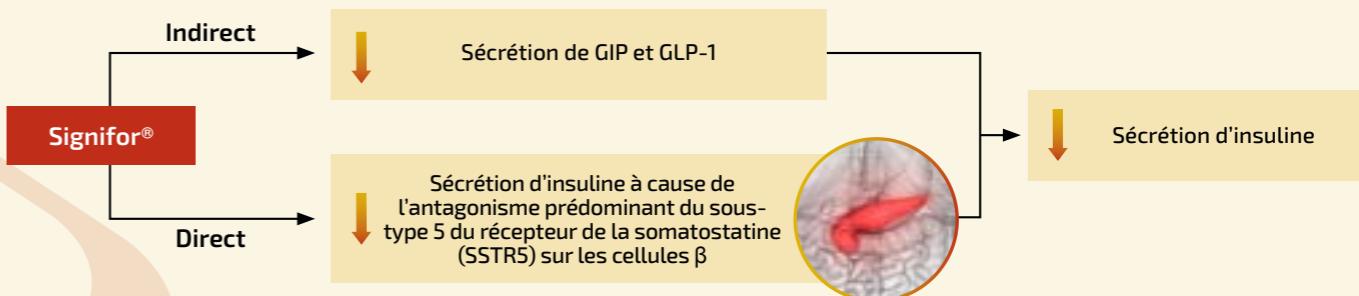
Tous les patients ne présenteront pas cet effet secondaire ; lorsqu'il survient, il est généralement léger à modéré et entraîne rarement l'arrêt du traitement. L'hyperglycémie sous Signifor[®] est plus fréquente chez les patients atteints de (pré)diabète, en particulier pendant les premiers mois suivant le début du traitement. Après l'arrêt de Signifor[®], les niveaux de glucose et d'HbA_{1c} se normalisent généralement.^{3,4}

La plupart des patients qui développent une hyperglycémie pendant le traitement avec Signifor[®] peuvent être efficacement traités avec des antidiabétiques oraux.³

Avec une attention portée au patient, une éducation adéquate et, si nécessaire, un traitement, l'hyperglycémie peut dans la plupart des cas être bien maîtrisée sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement.³

Mécanismes indirects et directs de l'hyperglycémie liée à Signifor[®]⁵

Signifor[®] présente la plus grande affinité pour le SSTR5, suivi du SSTR2, qui jouent également un rôle important dans la régulation de la glycémie⁵



Adapté de Verges B. Diabetes Metab 2017;43:411-15.

Modalités de remboursement

A

B


(A) Représentation schématique de l'expression des SSTR2 et SSTR5 sur les cellules alpha et bêta du pancréas^{6,7}

(B) Mécanisme d'action du pasireotide sur les cellules pancréatiques bêta et alpha par l'intermédiaire des SSTR2 et SSTR5^{6,7}

Signifor® 20, 40, 60mg poudre et solvant pour suspension injectable

A.R. 01.02.2018 - IV - §125400001¹⁰

- a. La spécialité pharmaceutique à base de pasireotide fait l'objet d'un remboursement que si elle est administrée dans le cadre d'un traitement de l'acromégalie chez des bénéficiaires adultes chez qui une normalisation des taux de IGF-1 n'a pas été atteinte par:
 - D'une part au moins un des traitements suivants:
 1. Un traitement neurochirurgical, sauf si contre-indiqué ;
 2. La radiothérapie, sauf si contre-indiqué ;
 - ET d'autre part un traitement optimal par un analogue de la somatostatine de première génération pendant au moins 6 mois.
- b. Le nombre de conditionnements remboursables tient compte de la dose maximale de 60mg, toutes les 4 semaines, conformément à la posologie indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de cette spécialité.
- c. Sur base du formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe complété et signé par un médecin spécialiste en médecine interne ou en neurochirurgie, qui démontre que les conditions visées au point a) sont remplies et qui s'engage à tenir compte, dans sa prescription, de la posologie maximale remboursable mentionnée dans le RCP, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire, une autorisation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté dont le nombre de conditionnements autorisés est limité en fonction de la posologie maximale visée au point b) et dont la durée de validité est limitée à 24 semaines maximum.
- d. Cette autorisation de remboursement peut être renouvelée par période de 12 mois, sur base chaque fois du formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin visé ci-dessus, qui démontre que la poursuite du traitement est médicalement justifiée et qui renouvelle chaque fois son engagement à tenir compte dans sa prescription de la dose maximale mentionnée dans le RCP.
- ET pour autant que, sous traitement, le taux d'IGF-1 soit inférieur à 1,2 fois la limite supérieure de la normale pour l'âge et le sexe.
- e. Le remboursement simultané de la spécialité concernée et de spécialités à base de pegvisomant n'est pas autorisé.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Signifor 20mg poudre et solvant pour suspension injectable. Signifor 40mg poudre et solvant pour suspension injectable. Signifor 60mg poudre et solvant pour suspension injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon contient respectivement 20mg, 40mg ou 60mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide). **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable (poudre pour injection). Poudre : poudre légèrement jaunâtre à jaunâtre. Solvant : solution limpide, incolore à légèrement jaune ou légèrement brune. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine. Traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie. Le dosage à 60mg doit être réservé au traitement de l'acromégalie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Acromégalie La dose initiale recommandée pour le traitement de l'acromégalie est de 40mg de pasiréotide toutes les 4 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à 60mg au maximum chez les patients dont les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ne sont pas totalement contrôlés après 3 mois de traitement par Signifor à la dose de 40mg. La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exacerbée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive. Maladie de Cushing La dose initiale recommandée pour le traitement de la maladie de Cushing est de 10mg de pasiréotide par injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines. Le bénéfice clinique pour le patient doit être évalué après le premier mois de traitement puis de façon régulière. La dose peut être adaptée tous les 2 à 4 mois en fonction de la réponse et de la tolérance. La dose maximale de Signifor pour la maladie de Cushing est de 40mg toutes les 4 semaines. Si aucun bénéfice clinique n'est observé à la dose maximale tolérée, l'arrêt du traitement doit être envisagé. La prise en charge d'effets indésirables ou d'une réponse exacerbée au traitement (taux de cortisol < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction de dose, l'interruption ou l'arrêt du Signifor. Passage de la forme sous-cutanée à la forme intramusculaire dans la maladie de Cushing Aucune donnée clinique n'est disponible sur le passage de la forme sous-cutanée du pasiréotide à la forme intramusculaire. Si un tel changement est nécessaire, la dose initiale recommandée dans le traitement de la maladie de Cushing est de 10mg de pasiréotide en injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines. La réponse au traitement et la tolérance du patient doivent être surveillées et des ajustements de dose peuvent être nécessaires. Dose oubliée Si une dose de Signifor est oubliée, l'injection oubliée doit être administrée le plus rapidement possible. La dose suivante devra être programmée 4 semaines après cette injection afin de reprendre le schéma thérapeutique normal d'une dose toutes les 4 semaines. Populations particulières Patients âgés (≥ 65 ans) Les données concernant l'utilisation de Signifor chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez ces patients. Insuffisance rénale Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). Acromégalie : la dose initiale recommandée chez les patients acromégaux présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 20mg toutes les 4 semaines et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 40mg toutes les 4 semaines. Maladie de Cushing : la dose initiale recommandée chez les patients présentant une maladie de Cushing associée à une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 10mg toutes les 4 semaines, et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 20mg toutes les 4 semaines. Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Signifor chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Signifor doit être administré par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté. La suspension de Signifor doit être préparée juste avant son administration. Il est nécessaire d'alterner les sites d'injections intramusculaires répétées entre les muscles fessiers gauche et droit. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C). **EFFETS INDÉSIRABLES** Synthèse du profil de sécurité Le profil de tolérance de pasiréotide administré par voie intramusculaire est comparable à celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception d'hyperglycémies de grade et de fréquence plus élevées observées avec pasiréotide par voie intramusculaire. Le profil de tolérance de pasiréotide administré par voie intramusculaire était largement similaire dans les deux indications acromégalie

et maladie de cushing. Acromégalie Pour l'acromégalie, le profil de tolérance a été évalué sur la base de 491 patients ayant reçu pasiréotide (419 patients ont reçu pasiréotide par voie intramusculaire et 72 par voie sous-cutanée) au cours des études de sécurité groupées issues des études de phase III C2305 et C2402, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 1/10) ont été les suivants (par ordre décroissant) : diarrhée (plus fréquente dans l'étude C2305), lithiasis biliaire, hyperglycémie (plus fréquente dans l'étude C2402) et diabète. Les effets indésirables de grades 3 et 4 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) ont été liés essentiellement à l'hyperglycémie. Maladie de Cushing Pour la maladie de Cushing, le profil de tolérance de la formulation intramusculaire a été évalué sur la base de 150 patients ayant reçu pasiréotide dans l'étude de phase III G2304 (durée médiane d'exposition : 57 semaines). Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir des doses initiales de 10mg ou de 30mg de pasiréotide, avec possibilité d'adaptation posologique jusqu'à une dose maximale de 40mg tous les 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 1/10) dans l'étude de phase III G2304 ont été l'hyperglycémie, la diarrhée, la lithiasis biliaire et le diabète. La fréquence et la sévérité des effets indésirables tendaient à être plus élevées avec la dose initiale > 30mg, mais ces tendances n'étaient pas observées pour tous les effets indésirables. Liste des effets indésirables Les effets indésirables indiqués dans la liste incluent les événements rapportés dans les études pivots avec la formulation intramusculaire chez les patients présentant une acromégalie et une maladie de Cushing. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes principale MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique** Fréquent : Anémie. **Affections endocriniennes** Fréquent : Insuffisance surrenaliennes* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent : Hyperglycémie, diabète ; Fréquent : Diabète de type 2, intolérance au glucose, diminution de l'appétit ; Fréquence indéterminée : Acidocétose diabétique **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées, vertiges **Affections cardiaques** Fréquent : Bradycardie sinusale*, allongement de l'intervalle QT **Affections gastrointestinales** Très fréquent : Diarrhée, nausées, douleur abdominale* ; Fréquent : Distension abdominale, vomissements ; **Fréquence indéterminée : Stéatorrhée, Altération de la couleur des fèces** **Affections hépatobiliaires** Très fréquent : Lithiasis biliaire ; Fréquent : Cholécystite*, cholestase **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent : Alopécie, prurit **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent : Fatigue* ; Fréquent : Réaction au site d'injection* **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'hémoglobine glyquée, élévation des alanines aminotransférases, élévation des aspartates aminotransférases, élévation des gammaglutamyltransférases, élévation de la glycémie, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine, élévation de la lipase ; Peu fréquent : Elévation de l'amylase, allongement du temps de Quick. * Termes groupés : L'insuffisance surrenaliennes inclut l'insuffisance surrenaliennes et la diminution de la cortisolémie. La bradycardie sinusale inclut la bradycardie et la bradycardie sinusale. Les douleurs abdominales incluent les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes. Les réactions au site d'injection incluent la douleur au site d'injection, le nodule au site d'injection, la gêne au niveau du site d'injection, l'écchyrose au site d'injection, le prurit au site d'injection, la réaction au site d'injection, l'hypersensibilité au site d'injection et le gonflement au site d'injection. La cholécystite inclut la cholécystite aiguë et la cholécystite chronique. La fatigue inclut la fatigue et l'asthénie. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance** : Site internet: www.notifyeruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance** **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Rare Diseases, Tour Hekla, 52 avenue du General de Gaulle 92800 Puteaux, France. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Signifor 20mg poudre et solvant pour suspension injectable EU/1/12/753/013 Signifor 40mg poudre et solvant pour suspension injectable EU/1/12/753/014 Signifor 60mg poudre et solvant pour suspension injectable EU/1/12/753/016 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2024.

Références & abréviations

Références

1. SmPC Signifor®. Dernière version.
2. Gadelha MR et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014 ;2 :875-884.
3. Samsonn SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U et al., Phase IV study. Pituitary 2021;24:887-903.
4. Gadelha MR, Gu F, et al. Endocrine Connections 2020;9(12):1178-1190.
5. Verges B. Diabetes Metab 2017;43:411-415.
6. Henry RR et al. Endocrinol Metab 2013;98:3446-453.
7. Poullot AG, Chevalier N. Res Rep Endocr Disord 2013;3:31-38.
8. Colao A, et al. J Clin Endocrinol Metab 2014;2:875-884.
9. Colao A et al. Eur J Endocrinol. 2020;182:583-594.
10. www.riziv.be, dernière consultation en avril 2025.

Abréviations

- ACTH:** Hormone adénocorticotrope
ECG: Électrocardiogramme
FPG: Glycémie (taux de glucose dans le sang)
GH: Hormone de croissance
HbA_{1c}: Hémoglobine A_{1c}
IGF-1: Internal growth factor 1
LLN: Lower limit of normal
MoA: Mode of Action
QoL: Quality of Life
SRL: Ligand du récepteur de la somatostatine
SSA: Analogue de la somatostatine
T4: Thyroxine
TSH: Hormone stimulant la thyroïde

Signifor®, pour vos patients atteints d'acromégalie non contrôlée:

-  Fournit un **mode d'action unique** qui cible les récepteurs clés responsables de la surproduction de GH¹
-  Amélioration significative du **contrôle biochimique**^{8*†}
-  Contrôle efficace des **tumeurs**¹
-  Amélioration des **symptômes de la qualité de vie**^{1,9}
-  A un **profil de sécurité similaire à celui de la classe des analogues de la somatostatine (SSA)**, à l'exception d'une fréquence et d'un degré d'hyperglycémie plus élevés^{1‡}

* GH <2,5 µg/L et IGF-I normalisé.

† Chez les patients précédemment insuffisamment contrôlés par les ASS de première génération.

‡ L'hyperglycémie peut être réversible, principalement légère à modérée et gérable si elle est correctement traitée et contrôlée.



Recordati BV

Avenue du Bourgemestre Etienne Demunter 5, 1090 Jette – Belgique

Tél. +32 2 461 01 36 - www.recordatirarediseases.com

Pour signaler des effets secondaires, veuillez en informer votre personne de contact chez Recordati Rare Diseases ou envoyer un e-mail à RRDpharmacovigilance@recordati.com
BE-SIG-0039 - Date d'approbation du matériel: 08/2025

