ANSM - Mis à jour le : 12/10/2018

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SANMIGRAN 0,50 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pizotifène malate ..... 0,730 mg

Quantité correspondant en Pizotifène base à ..... 0,500 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose et saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de fond de la migraine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

Une courte période d'adaptation du patient au médicament est en général nécessaire en raison de la somnolence et de la sensation de lassitude qui peuvent survenir en début de traitement. En conséquence, la posologie doit être croissante jusqu'à une posologie moyenne.

- les 3 premiers jours : 1 comprimé le soir,
- les 3 jours suivants : 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir,
- à partir du 7ème jour : 1 comprimé voire 2, matin et soir.

La posologie efficace habituellement suffisante est de 3 comprimés par jour, elle peut être augmentée jusqu'à 6 comprimés.

Ce traitement de fond est un traitement quotidien permanent.

Population pédiatrique :

Enfants à partir de 12 ans : à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante : 2 comprimés par jour.

Enfants de moins de 12 ans : l'efficacité et la sécurité d'emploi de pizotifène n'ont pas été établies. L'utilisation de pizotifène chez les enfants de moins de 12 ans est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au pizotifène ou à l'un des constituants du médicament.
- Glaucome à angle fermé.
- Troubles urétro-prostatiques.
- Enfant de moins de 12 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prise de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Des crises d'épilepsie ont été observées chez les patients épileptiques. Le pizotifène doit être utilisé avec précaution chez ce type de patient.

Atteinte hépatique

Le pizotifène peut entraîner des atteintes hépatiques parfois sévères et doit être arrêté en cas de dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Syndrome de sevrage

En raison de la survenue possible de symptômes de sevrage à l'arrêt brutal du médicament, il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ **Alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du pizotifène. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite des véhicules et l'utilisation des machines.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

+ **Autres médicaments atropiniques**

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

+ **Autres médicaments sédatifs**

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

Les données d'utilisation du pizotifène chez la femme enceinte sont très limitées. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Sanmigran pendant la grossesse.

Allaitement

Dans l'espèce humaine, étant donné l'absence d'études expérimentales, l'utilisation de pizotifène est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Sans object.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le pizotifène peut provoquer une sédation, somnolence et sensations vertigineuses.

La prise de ce médicament peut, dans certains cas, remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines et nécessite l'avis du prescripteur.

4.8. Effets indésirables

Les évènements indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000, 1/100) ; rare (> 1/10000, 1/1000) ; très rare (1/10000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

<u>Affections du système immunitaire</u>

- Très rare : réactions d'hypersensibilité, œdème facial.

<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>

- Très fréquent : augmentation de l'appétit et prise de poids.

Affections psychiatriques

- Très rare : dépression, stimulation du SNC (agitation, agressivité, etc.).

- Fréquence indéterminée : hallucinations, symptômes de sevrage tels une humeur dépressive, des tremblements, des nausées, des sensations vertigineuses, une anxiété, des troubles du sommeil observés à l'arrêt brutal du pizotifène (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Affections du système nerveux

- Très fréquent : sédation (incluant somnolence).

- Fréquent : sensations vertigineuses.

- Peu fréquent : paresthésie.

- Fréquence indéterminée : crises d'épilepsie chez les patients épileptiques.

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : nausées, sécheresse de la bouche.

- Peu fréquent : constipation.

Affections hépatiques

- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques allant de la simple élévation des enzymes hépatiques à des hépatites sévères (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rare : urticaire, éruption.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Très rare : myalgie.

- Fréquence indéterminée : crampes musculaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Très fréquent : 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Les effets toxiques d'une prise massive sont ceux des substances ayant des actions anti-sérotoninergique et antihistaminique et peuvent varier de la dépression a la stimulation du système nerveux central.

Symptômes

Somnolence, sensations vertigineuses, nausées, sécheresse de la bouche, constipation, tachycardie, hypotension artérielle, agitation, convulsions, dépression respiratoire, coma.

Traitement

L'administration de charbon actif est recommandée; dans l'heure qui suit la prise, un lavage gastrique peut être envisagé. Si nécessaire, un traitement symptomatique doit être réalisé incluant une surveillance cardiovasculaire et respiratoire. En cas d'agitation ou de convulsions, des benzodiazépines peuvent être utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIMIGRAINEUX, code ATC: N02C

Le pizotifène est un dérivé tricyclique. Il possède des propriétés antisérotoninergique et antihistaminique. Il est également faiblement anticholinergique. Il modifie le terrain migraineux en s'opposant à plusieurs niveaux aux médiateurs chimiques responsables de la crise migraineuse. D'autre part il exerce un léger effet anti-dépresseur entraînant une élévation modérée de la thymie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du pizotifène par voie orale est rapide et quasiment complète. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 78 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moyenne 5 heures après l'administration d'une dose orale unique de 2 mg.

Distribution

Le pizotifène se fixe fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 91 %). Il diffuse largement dans le compartiment extra-vasculaire. Son volume apparent de distribution chez l'homme est d'environ 833 litres.

Biotransformation

Le pizotifène est très largement métabolisé. La glucuro-conjugaison est la voie principale de bio-transformation et le métabolite principal est le N-glucuroconjugé. Il représente plus de la moitié de la radioactivité circulante et de 60-70 % de la radioactivité éliminée dans les urines.

Élimination

Environ 18 % de la dose administrée par voie orale est retrouvée dans les fèces sous forme de pizotifène inchangé. Au niveau urinaire, moins de 1 % de la dose ingérée est excrétée sous forme inchangée et environ 55 % sous forme de métabolites.

La demi-vie d'élimination du pizotifène est d'environ 23 heures.

Groupes particuliers de patients

La pharmacocinétique du pizotifène chez le sujet âgé, insuffisant hépatique et rénale n'a pas été explorée.

Compte-tenu de l'élimination rénale prédominante de ce produit, une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire chez le patient insuffisant rénal.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité dose-répétée

Des études de toxicité par administrations répétées ont été réalisées chez le chien et chez le rat sur des périodes allant jusqu'à 2 ans. Les organes cibles identifiés sur la base des examens histopathologiques dans les études de toxicité par administration orale répétée sur 26 semaines sont le foie, le rein et potentiellement la thyroïde chez le rat et le foie, la thyroïde et la rate chez le chien.

Les doses sans effet sont respectivement chez le rat et le chien de 5 mg/kg/jour et de 3 mg/kg/jour (soit 9 et 19 fois la dose maximale thérapeutique sur la base d'une dose équivalente humaine, respectivement).

Des études de toxicité chronique par voie orale ont été réalisées chez le rat et chez le chien sur une période de 2 ans. Sur la base des observations histopathologiques, les organes cibles sont le foie et le rein pour le rat et le foie pour le chien.

La dose sans effet toxique du pizotifène est de 27 mg/kg/jour chez le rat et de 3 mg/kg/jour chez le chien (soit 48 et 19 fois la dose maximale thérapeutique sur la base d'une dose équivalente humaine, respectivement).

Toxicité de la Reproduction

Les effets du pizotifène sur la fertilité et ses effets embryotoxiques, foetotoxiques et tératogènes ont été évalués dans de nombreuses études de toxicité du développement et de la reproduction. Aucun effet spécifique sur la reproduction et sur le développement n'a été observé chez la souris, le rat et le lapin pour des doses testées allant jusqu'à 30 mg/kg (soit au moins 26 fois la dose maximale thérapeutique sur la base d'une dose équivalente humaine).

Mutagénicité

Les tests de mutagénicité réalisés in vivo et in vitro n'ont pas révélé d'activité mutagène du pizotifène.

Cancérogénicité

Une étude de toxicité d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat n'a pas montré de lésions ou de masses macroscopiques liées à l'administration de pizotifène à des doses allant jusqu'à 27 mg/kg (soit 48 fois la dose maximale thérapeutique sur la base d'une dose équivalente humaine).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Polyvidone, amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc.

Enrobage: talc, saccharose, silice colloïdale hydratée, dioxyde de titane, glycérides C 6-C 14, gomme arabique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ou 100 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PHOENIX LABS
SUITE 12
BUNKILLA PLAZA
BRACETOWN BUSINESS PARK
CLONEE CO. MEATH
IRLANDE

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 313 753-8: 50 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- CIP 313 754-4: 100 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II