

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### **PrSANDOMIGRAN ET PrSANDOMIGRAN DS**

Malate hydrogéné de pizotifène

Comprimés de pizotifène à 0,5 mg et à 1 mg

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste de la sérotonine et de la tryptamine

Prophylaxie de la migraine

Code de l'ATC : N02CX

Laboratoires Paladin Inc.

6111 avenue Royalmount, bureau 102

Montréal, Québec H4P 2T4

N° de contrôle : 152247

Date de révision :

Le 30 octobre 2012

## **NOM DU MÉDICAMENT**

**PrSANDOMIGRAN ET PrSANDOMIGRAN DS**  
(comprimés de pizotifène sous forme de malate hydrogéné)

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antagoniste de la sérotonine et de la tryptamine

Prophylaxie de la migraine

### **ACTION**

Sandomigran (malate hydrogéné de pizotifène) est un puissant antagoniste de la sérotonine et de la tryptamine et est doté d'une faible activité anticholinergique, antihistaminique et antikinine. Il possède en outre des propriétés sédatives et orexigènes.

Le mode d'action de Sandomigran dans le traitement prophylactique de la migraine n'a pas encore été parfaitement élucidé. Cependant, il est connu que le médicament inhibe l'augmentation de la perméabilité provoquée par la sérotonine et l'histamine et maîtrise ainsi la transsudation de la kinine plasmatique à travers les membranes des vaisseaux crâniens, un effet qui pourrait influencer sur le seuil de la douleur. Sandomigran inhibe également la recapture de la sérotonine par les plaquettes sanguines, influant ainsi sur la tonicité des artères extra-crâniennes et diminuant la distension passive de ces dernières.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Sandomigran (malate hydrogéné de pizotifène) peut être utilisé dans le traitement prophylactique de la migraine.

Dans différents essais cliniques, 1/3 à 2/3 environ des patients souffrant de migraine ont tiré des bienfaits d'un traitement par Sandomigran, et dans la plupart des études, cette substance s'est

révélée plus efficace que le placebo à diminuer la fréquence ou l'intensité des crises migraineuses.

Sandomigran n'est d'aucune utilité pour le traitement clinique des crises migraineuses aiguës ou pour le traitement des céphalées de tension.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Sandomigran (malate hydrogéné de pizotifène) est contre-indiqué chez les patients :

- prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO);
- présentant une obstruction pyloro-duodénale ou un ulcère pylorique sténosant;
- ayant une hypersensibilité connue au pizotifène ou à tout autre ingrédient de la formulation ou des composants de l'emballage (pour obtenir la liste complète des ingrédients et des composants, consulter la section **PRÉSENTATION** de la monographie de produit);
- âgés de moins de 12 ans (enfants).

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Insuffisance rénale**

Sandomigran doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Un ajustement posologique pourrait se révéler nécessaire.

#### **Insuffisance hépatique**

Sandomigran doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Un ajustement posologique pourrait se révéler nécessaire.

Un emploi prolongé peut donner lieu à des effets hépatotoxiques; les patients soumis à des traitements au long cours doivent subir des tests de laboratoire appropriés. Des lésions hépatiques ont été signalées, allant de l'élévation de la concentration de transaminases à

l'hépatite grave. Le traitement par le pizotifène doit être interrompu si un quelconque signe clinique de trouble hépatique se manifeste au cours du traitement, et jusqu'à ce que la cause de l'anomalie hépatique soit déterminée.

### **Symptômes de sevrage**

Des symptômes de sevrage aigus ont été signalés à la suite de l'arrêt soudain du traitement par le pizotifène; par conséquent, un sevrage progressif est recommandé. La dépression, les tremblements, les nausées, l'anxiété, les malaises, les étourdissements, les troubles du sommeil, les pertes de conscience, l'anorexie et le gain pondéral rapide font partie des symptômes de sevrage (voir section **ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES**).

### **Dépendance/tolérance**

Une tolérance au Sandomigran s'est développée chez certains patients à la suite d'un emploi prolongé. Une augmentation de la dose peut contrecarrer cette tolérance; il faut toutefois prendre garde de ne pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée.

### **Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou manœuvrer des machines**

Les patients doivent être avertis que Sandomigran peut causer des étourdissements, de la somnolence, de la fatigue, des effets sédatifs et d'autres effets sur le système nerveux central. Il faut informer les patients traités par Sandomigran et qui présentent de la somnolence, des étourdissements ou de la fatigue de s'abstenir d'entreprendre des activités au cours desquelles une perturbation de la vigilance peut représenter un risque pour eux-mêmes ou des tiers.

### **Effets anticholinergiques**

En raison de la faible activité anticholinergique de Sandomigran, la prudence est de rigueur chez les patients porteurs d'un glaucome à angle étroit ou présentant une prédisposition à la rétention urinaire (ex. : hypertrophie de la prostate). De façon générale, on ne doit pas administrer aux patients atteints de glaucome à angle étroit de médicament susceptible d'exercer une activité anticholinergique, sauf en cas d'absolue nécessité et sous surveillance médicale stricte.

### **Effets sur le poids**

Le traitement par Sandomigran occasionne un gain pondéral chez un nombre important de

patients. L'arrêt du traitement peut en revanche s'accompagner d'une perte pondérale excessive. La prudence est de mise chez les patients prédisposés à la perte ou au gain de poids excessif.

### **Lactose**

Les comprimés enrobés de Sandomigran contiennent du lactose. Les patients atteints d'un trouble héréditaire rare tel que l'intolérance au galactose, l'intolérance au fructose, l'alactasie, la déficience en sucrose-isomaltase ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre Sandomigran.

### **Altérations visuelles**

Quelques cas d'opacité du cristallin ont été signalés, mais n'ont pas semblé être apparentés au médicament. L'emploi du pizotifène a également été associé à des troubles oculaires, notamment un accroissement de la pression intraoculaire, une dilatation des pupilles et une diplopie. Il est recommandé de mentionner toute altération visuelle au médecin traitant pour examens supplémentaires.

### **Populations Spéciales**

La prudence est de rigueur dans les cas de diabète et de troubles cardio-vasculaires, et des examens de laboratoire appropriés devraient être effectués régulièrement au cours du traitement par Sandomigran.

#### *Femme enceinte*

L'innocuité de Sandomigran chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Sandomigran ne devrait être administré pendant la grossesse que si les avantages escomptés justifient les risques auxquels pourrait être exposé le fœtus.

#### *Femmes qui allaitent*

Les essais menés auprès d'animaux ont montré que le pizotifène passe dans le lait maternel.

Bien que les concentrations de pizotifène mesurées dans le lait de mères qui prenaient le médicament ne soient pas susceptibles d'exercer des effets sur les nouveaux nés, l'utilisation du

médicament n'est pas recommandée aux femmes qui allaitent.

#### *Pédiatrie (< 12 ans)*

Sandomigran est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir section **CONTRE-INDICATIONS**).

#### *Adolescents (12-17 ans)*

Il existe peu de données probantes confirmant l'innocuité et l'efficacité de Sandomigran chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans; par conséquent, Sandomigran doit être administré avec prudence dans ce groupe d'âge.

#### *Épilepsie*

Des crises convulsives considérées comme des effets indésirables ont été observées plus fréquemment chez les patients atteints d'épilepsie. Sandomigran doit être administré avec prudence aux patients atteints d'épilepsie.

### **ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES**

Les événements indésirables les plus courants sont : augmentation de l'appétit, gain de poids et somnolence (ce qui englobe la somnolence et la fatigue). Les médecins doivent connaître les effets négatifs possibles de Sandomigran (malate hydrogéné de pizotifène) chez les populations spéciales présentant déjà un surplus pondéral ou chez les sujets de poids normal pour qui un surplus pondéral pourrait se révéler nuisible pour la santé (hypertension artérielle, diabète sucré et hypercholestérolémie). Une augmentation progressive de la dose de Sandomigran est recommandée, afin de réduire au maximum la possibilité de somnolence.

Le tableau 1 présente les événements indésirables déterminés à la suite de la surveillance post-commercialisation. Les pourcentages indiqués sont calculés en divisant le nombre d'événements indésirables signalés par le nombre de patients exposés au médicament durant la même période de temps. Un lien de causalité n'a pas été établi entre la prise de pizotifène et l'émergence de ces événements indésirables.

**Tableau 1 : Événements indésirables signalés après la commercialisation du pizotifène**

Événement indésirable	Fréquence rapportée				
	Très fréquent ≥ 10 %	Fréquent ≥ 1 %	Peu fréquent < 1 % et ≥ 0,1 %	Rare < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rare < 0,01 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Nausée		X			
Sécheresse buccale		X			
Constipation			X		
<b>Troubles généraux et affections liées au site d'administration</b>					
Fatigue		X			
<b>Maladies du système immunitaire</b>					
Hypersensibilité				X	
Œdème facial				X	
Urticaire				X	
Éruption cutanée				X	
<b>Troubles du métabolisme et nutritionnels</b>					
Augmentation de l'appétit et prise de poids	X				
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>					
Myalgie				X	
Arthralgie				X	
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Somnolence		X			
Étourdissement		X			
Paresthésie				X	
Convulsions					X
<b>Troubles psychiatriques</b>					
Dépression				X	
Stimulation du SNC (exemple : agressivité, agitation) chez les enfants				X	
Hallucination				X	
Insomnie				X	
Anxiété				X	
Trouble du sommeil				X	

L'utilisation de Sandomigran a également été associée à des troubles oculaires, notamment une augmentation de la pression intraoculaire (PIO), une dilatation des pupilles et une diplopie.

Des symptômes de sevrage aigus ont été signalés à la suite de l'arrêt soudain du traitement par le pizotifène; conséquemment, un sevrage progressif est recommandé. L'anxiété, les tremblements, l'insomnie, les nausées et les évanouissements font partie des symptômes de sevrage. Des cas

d'anorexie et de perte pondérale rapide ont également été signalés.

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées par des sujets traités par Sandomigran depuis l'homologation du produit.

**Troubles hépatobiliaires :** hépatite fulminante, élévation de la concentration d'enzymes hépatiques, hépatite, jaunisse.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** crampes musculaires.

**Troubles du système nerveux :** sédation.

**Troubles du système reproducteur et des seins :** aménorrhée, augmentation du volume des seins, douleur aux seins, lactation non puerpérale.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Le pizotifène est en grande partie métabolisé dans le foie, principalement par N-glucuronidation. L'élévation de la concentration plasmatique de pizotifène sous l'effet de l'administration concomitante de médicaments métabolisés exclusivement par glucuronidation ne peut être exclue.

Agents influant sur le système nerveux central (SNC) : Les effets sur le SNC des sédatifs, des hypnotiques, des antihistaminiques (y compris certaines préparations courantes contre le rhume), de l'alcool, des agents psychothérapeutiques ou de tout autre médicament exerçant des effets déprimeurs sur le SNC peuvent être accentués. La tolérance à l'alcool peut être diminuée.

Antihypertenseurs : Sandomigran (pizotifène) peut atténuer l'efficacité des antihypertenseurs (bloqueurs des neurones adrénergiques) puisqu'il agit comme antagoniste de leur effet hypotenseur. Il est donc recommandé de surveiller la tension artérielle des patients concernés.



Inhibiteurs de la monoamine-oxydase : Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase peuvent prolonger et accentuer les effets anticholinergiques des substances antihistaminiques. La prise concomitante de pizotifène et d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase doit par conséquent être évitée (voir section **CONTRE-INDICATIONS**).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **Adultes**

Les symptômes de surdosage chez les adultes sont : la sédation, la somnolence, les étourdissements, l'hypotension, la sécheresse buccale, la confusion, la tachycardie, l'ataxie, les nausées, les vomissements, la dyspnée, la cyanose, les convulsions, le coma, la paralysie respiratoire et la dépression du système nerveux central. La somnolence précède l'agitation, les convulsions et la dépression post-critique.

### **Enfants**

L'intoxication par les antihistaminiques chez les enfants est caractérisée par de l'excitation, des hallucinations, de l'ataxie, de l'incoordination des mouvements, des convulsions, des pupilles fixes et dilatées, une rougeur du visage et de la fièvre (pyrexie) conduisant au coma et au collapsus cardiorespiratoire.

### **Traitement**

L'administration de charbon activé est recommandée. En cas d'absorption très récente, si des vomissements ne se manifestent pas spontanément, on doit les provoquer ou effectuer un lavage d'estomac et une diurèse. Des thérapeutiques d'appoint devraient être employées pour maintenir la respiration. Les signes vitaux devraient faire l'objet d'une surveillance. L'hypotension grave doit être corrigée (*avertissement* : l'adrénaline [épinéphrine] peut provoquer des effets paradoxaux).

Puisque Sandomigran peut causer une tachycardie, une électrocardiographie (ÉCG) doit être réalisée, et une attention particulière doit être portée aux intervalles QRS et QT. Les patients qui présentent des résultats anormaux à l'ÉCG ou des signes de toxicité évolutive doivent être surveillés par ÉCG.

Des barbituriques ou des benzodiazépines (diazépam ou lorazépam) à action brève peuvent être employés pour maîtriser l'agitation ou les convulsions. Les analeptiques (comme ceux qui stimulent le système nerveux central, le système respiratoire ou le système cardio-vasculaire) doivent être évités.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Adultes**

Le traitement par voie orale doit être amorcé par une dose de 0,5 mg prise au coucher. Cette dose doit être progressivement augmentée jusqu'à une dose totale de 1,5 mg, administrée au coucher ou en 3 doses fractionnées. L'écart posologique est de 1 à 6 mg par jour. On peut administrer jusqu'à 3 mg en une seule dose. La dose d'entretien moyenne est de 1,5 mg par jour.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de Sandomigran (pizotifène) n'ont pas été établies chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Il faut user de prudence si l'on administre Sandomigran à des personnes âgées, puisque les anomalies hépatiques, rénales, cardiovasculaires et celles touchant le système nerveux central sont plus fréquentes chez cette population, de même que la prise concomitante de médicaments.

### **Pédiatrie (< 12 ans)**

Sandomigran est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### **Adolescents (12-17 ans)**

Sandomigran peut être prescrit aux adolescents âgés de 12 ans ou plus. Le traitement par voie orale doit être amorcé par une dose de 0,5 mg au coucher. Une dose unique maximale de 1 mg

peut être administrée au coucher. La dose quotidienne maximale est de 1,5 mg et peut être administrée en doses fractionnées.

**Considérations posologiques :**

Puisque les migraines, quoique paroxystiques, représentent une affection essentiellement récidivante, le traitement doit se prolonger sur une période appropriée afin d'obtenir un bienfait maximal. Alors que certains patients ont réagi au traitement assez rapidement, une période d'essai de quatre semaines est nécessaire avant de définir l'efficacité véritable de Sandomigran dans un cas donné. La nature périodique de cette affection devra être prise en considération pour déterminer le moment auquel la thérapeutique doit être instituée et la période durant laquelle le traitement doit être poursuivi.

Certains investigateurs ont observé des modifications dans le mode d'apparition des céphalées après plusieurs mois de traitement, par conséquent, un intervalle sans médicament est conseillé pour évaluer, à nouveau, la nécessité d'un traitement continu. Le traitement doit être arrêté par réduction progressive des doses au cours des deux dernières semaines de chaque période thérapeutique pour éviter une céphalée de rebond.

Comme avec les autres agents antagonistes de la sérotonine, l'effet thérapeutique de Sandomigran diminue après un certain temps chez un certain nombre de sujets.

**ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (15-30 °C) et tenir à l'abri de la lumière et de l'humidité.  
Conserver dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

**PRÉSENTATION**

Sandomigran :

Chaque comprimé enrobé de couleur ivoire contient : 0,5 mg de pizotifène (sous forme de malate

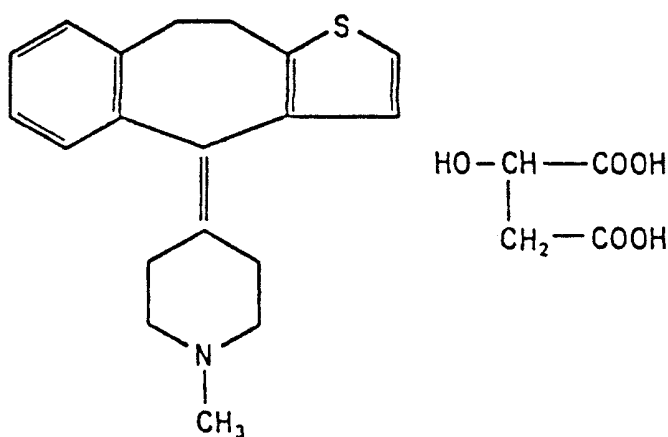
hydrogéné), lactose monohydraté, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, propylparaben, acacia, silice colloïdale, palmitate de cétyle, sucre et talc. Flacons de 100 et 500 comprimés.

Sandomigran DS :

Chaque comprimé blanc à bord biseauté, à ligne sécable d'un côté contient : 1,0 mg de pizotifène (sous forme de malate hydrogéné), lactose anhydre, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Flacons de 100 comprimés.

### CHIMIE ET PHARMACOLOGIE

Le pizotifène est une poudre cristalline, de blanche à jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et les dissolvants organiques. Son nom chimique est le 4-(9, 10-dihydro-4H-benzo [4,5]cyclohepta[1,2-b]thièn-4-ylidène)-1-méthyl-pipéridine sous forme de malate hydrogéné. Sa formule développée est la suivante :



Différentes expérimentations qui ont été effectuées en laboratoire *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence l'antagonisme ou l'action bloquante du pizotifène envers la sérotonine et l'histamine et une activité anticholinergique relativement faible. Le pizotifène n'est qu'un faible antagoniste de l'épinéphrine ou de la bradykinine.

Des tests sur la potentialisation de l'anesthésie par les barbituriques et l'inhibition de la motilité chez la souris ont indiqué que le pizotifène ne possède que de faibles propriétés sédatives. Toutefois, cette substance s'est révélée plus active chez le rat que l'imipramine ou l'amitriptyline comme inhibiteur de la dépression induite par la tétrabénazine.

Le pizotifène administré par voie orale (40 mg/kg), sous-cutanée (5 mg/kg) et intraveineuse (1,25 mg/kg) au singe rhésus mâle a entraîné une légère sédation, mais pas de changement dans la fréquence cardiaque ou respiratoire au cours des quatre heures suivantes.

Le pizotifène administré par voie intraveineuse (i.v.; de 1 à 10 mg/kg) a entraîné rapidement de l'hypotension chez le chien, et le retour à la pression normale a eu lieu en moins de 30 minutes. Une augmentation immédiate de la fréquence cardiaque s'est manifestée à la dose maximale, mais cette augmentation a cédé rapidement. La réaction de la tension artérielle à l'adrénaline a été renforcée (2 mg/kg i.v.).

Des études effectuées sur la glycémie chez le rat normal et chez le chat traité par de l'alloxane n'ont pas indiqué d'effet hypoglycémiant dû au pizotifène.

### **Pharmacocinétique :**

#### *Absorption*

Chez l'humain, la demi-vie d'absorption du pizotifène dans le tractus gastro-intestinal est de 0,5 à 0,8 heure; elle est en outre presque complète (80 %). La biodisponibilité absolue du pizotifène est de 78 %. La concentration sanguine maximale est atteinte cinq heures après l'absorption du médicament par voie orale.

#### *Métabolisme*

Une grande proportion de pizotifène est métabolisée. Son métabolisme s'effectue principalement par glucuronidation, et son principal métabolite, le N-glucuronide conjugué, compte pour au moins 50 % de la radioactivité plasmatique et pour 60 à 70 % de la radioactivité éliminée dans les urines, respectivement.

#### *Distribution*

Le taux de fixation du pizotifène aux protéines plasmatiques est supérieur à 90 %. Chez l'humain, le volume de distribution du pizotifène et du N-glucuronide conjugué est de 833 L et de 70 L, respectivement.

### *Élimination*

L'excrétion du pizotifène dans les fèces équivaut environ au tiers de la dose ingérée par voie orale. Moins de 1 % de la dose administrée par voie orale est excrétée sous forme intacte dans l'urine, tandis que 55 % de la dose est excrétée sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination du pizotifène et du N-glucuronide conjugué est d'environ 23 heures.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë :**

Des études sur la toxicité aiguë ont été effectuées chez la souris, le rat et le lapin.

#### **DL<sub>50</sub> (mg/kg)**

<b>SOURIS</b>		<b>RAT</b>		<b>LAPIN</b>	
Orale	i.v.	Orale	i.v.	Orale	i.v.
880	43	1500	17	700	19
± 102	± 2	± 330	± 1	± 252	± 2

Les signes de toxicité chez la souris et le rat après administration orale ont compris : troubles moteurs (ataxie, sursauts, contorsions, convulsions intermittentes, exagération des réflexes), décubitus ventral, prostration, stupeur, dyspnée et bradypnée. Ces signes se sont prolongés plusieurs heures chez la souris et jusqu'à 60 heures chez le rat. Chez le lapin, un décubitus ventral, une faiblesse et un fléchissement de la tête ont été observés. Chez ces trois espèces animales, antérieurement à la mort, de l'ataxie, un décubitus ventral ou latéral, des convulsions, de la dyspnée, de la paralysie et de la cyanose ont été observés.

### **Toxicité chronique :**

Des études sur la toxicité chronique ont été effectuées aussi bien chez le rat que chez le chien pendant 26 semaines et deux ans.

Le pizotifène a été administré oralement à des rats à trois posologies différentes (5, 16 et 55 mg/kg/jour) pendant 26 semaines. Des augmentations du poids du foie, des glandes surrénales

et de la thyroïde ont été notées dans le groupe d'animaux soumis aux doses élevées, et des signes légers, fonction de la dose, de lipidose hépatique lobulaire centrale et d'hyperactivité thyroïdienne chez les animaux soumis à des doses moyennes et élevées ont été observées. Aucun symptôme de cholostase n'a été remarqué.

Des doses de 3, 9 et 27 mg/kg/jour ont été administrées au rat pendant 2 ans. Les examens hématologiques cellulaires et cliniques, ophtalmoscopiques et histologiques n'ont pas indiqué d'anomalies provoquées par le médicament chez les animaux qui ont été sacrifiés au terme de 16 mois. Les seules modifications qui ont été observées après deux ans de traitement ont été des augmentations du poids du foie et des reins chez les femelles soumises aux doses élevées, et une augmentation du poids du foie chez les femelles soumises à des doses moyennes.

Le pizotifène a été administré au chien à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Des augmentations relatives du poids d'organes tels que rate, foie et glande thyroïde ont été observées chez les chiens recevant des doses moyennes et des doses élevées. L'examen microscopique a indiqué une hyperactivité thyroïdienne et une augmentation du renouvellement cellulaire hépatique chez le chien ayant reçu des doses élevées. Le taux sérique de phosphatases alcalines avait légèrement augmenté au terme de l'étude, dans un cas par la prise d'une dose moyenne, et dans un cas, une dose élevée. On n'a pas observé de signe de stase biliaire.

Des doses de 1, 3 et 9 mg/kg/jour ont également été administrées au chien pendant 2 ans. Chez le chien soumis à des doses élevées, les valeurs moyennes de la TGPS avaient augmenté par comparaison aux valeurs moyennes témoins. Les résultats des autres tests de la fonction hépatique étaient dans les limites de la normale. Cette réaction a été plus accentuée chez le chien mâle. Des modifications histopathologiques concomitantes n'ont pas été observées.

### **Études sur la reproduction :**

Le pizotifène a été administré par voie orale à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour à la rate du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation et à la lapine du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. Les animaux ont été sacrifiés au terme de la période gravide et ont fait, ainsi que leur fœtus, l'objet d'un examen.



Aucun effet embryotoxique ou tératogène dû au médicament n'a été décelé dans aucune de ces deux espèces animales. Des tests sur la fertilité ont également été effectués chez le mâle et la femelle. La fréquence de la conception, le nombre de naissances par portée et le poids des petits n'ont pas été affectés.

## BIBLIOGRAPHIE

### TRAVAUX CLINIQUES

1. Arthur, G.P. : "The Treatment of Migraine with BC-105 (Sandomigran). A double-blind trial". *New Zealand Medical Journal*, 73:5-9, 1971.
2. Briars G.L., Travis S.E., Anand B., Kelly A.M. : "Weight gain with pizotifen therapy". *Arch. Dis. Child.*, 93:590-593, 2008.
3. Carroll JD, Maclay WP. : "Pizotifen (BC 105) in migraine prophylaxis." *Current Medical Research and Opinion*, 3(2):68-71, 1975.
4. Cerbo R., Casacchia M., Formisano R., Feliciani M., Cusimano G., Buzzi M.G., Agnoli A. : "Flunarizine-pizotifen single-dose double-blind cross-over trial in migraine prophylaxis". *Cephalgia*, 6:15-18, 1986.
5. Doughty M.J., Lyle W.M. : "Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects". *Optometry and Vision Science*, 72:879-91, 1995.
6. Elouni B, Ben Salem C, Zamy M, Poupon R, Bouraoui K, Biour M. : "Fulminant hepatitis possibly related to pizotifen therapy". *Ann Pharmacother.*, 44(7-8):1348-9, 2010.
7. Griffiths N.D., Penn N.D., Tindall H. : "A report of acute Overdosage of the anti-serotonergic drug pizotifen". *Postgraduate Medical Journal*, 63:59-60, 1987.
8. Godin, O. : « Notes sur l'essai clinique du BC-105 Sandoz dans la migraine et la céphalée de Horton. » *Ars Medici. Nouveautés médicales, pour le médecin praticien*, 24:991-1003, 1969.
9. Hornabrook, R.W., et coll. : "Trial of a Serotonin Inhibitor BC-105 in the Prevention of Migraine". *New Zealand Medical Journal*, 70:387-390, 1969.
10. Hughes, R.C. : "BC-105 in the Prophylaxis of Migraine". *Current Therapeutic Research*, 13:63-68, 1971.
11. Jowett N. : "Severe weight loss after withdrawal of chronic pizotifen treatment". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(1):137, 1998.
12. Lance, J.W., et coll. : "Clinical trial of a new serotonin antagonist, BC-105, in the prevention of migraine". *Med. J. Aust.*, 1:54-55, 1968.
13. Ryan, R.E. : "BC-105 A New Preparation for the Interval Treatment of Migraine - A Double-blind Evaluation Compared with a Placebo". *Headache*, 11:6-18, 1971.
14. Ryan, R.E. : "Double-blind Crossover Comparison of BC-105, Methysergide and Placebo in the Prophylaxis of Migraine Headache". *Headache*, 8:118-126, 1968.
15. Schaer, J. : "BC-105 - A New Serotonin Antagonist in Treatment of Migraine". 10:67-73, 1970.
16. Selby, G. : "A Clinical Trial of An Antiserotonin Drug, BC-105, in the Prophylaxis of Migraine". *Proc. Aust. Assoc. Neurologists*, 7:37-44, 1970.
17. Sicuteri, F., et coll. : "An Antaminic Drug, BC-105, in the Prophylaxis of Migraine". *Int. Arch. Allergy*, 31:78-93, 1967.
18. Sjaastad, O., et coll. : "Appraisal of BC-105 in migraine prophylaxis". *Acta Neurol. Scandinav.*, 45:594-600, 1969.

19. Vilming S, Standnes B, Hedman C. : "Metoprolol and pizotifen in the prophylactic treatment of classical and common migraine. A double-blind investigation". Cephalalgia, 5:17-23, 1985.

## TRAVAUX PRÉ-CLINIQUES

1. Bagdon, R.E., et coll. : "The Influence of Maturation on the Acute Toxicity to Rats of the Serotonin Antagonists Sandomigran (BC-105) and Cyproheptadine". Pharmacologist, 12:297, 1970.
2. Gauthier, J.C., et coll. : « Thromboses plaquettaires expérimentales dans les artères cérébrales. Effets du dipyridamole, de dérivés de l'ergot de seigle et d'antisérotinines. » Presse méd., 78:1775-1780, 1970.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### <sup>Pr</sup>Sandomigran et <sup>Pr</sup>Sandomigran DS Comprimés de pizotifène (sous forme de malate hydrogéné)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandomigran et de Sandomigran DS 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 Sandomigran ou de Sandomigran DS. 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 :

Sandomigran est prescrit pour la prévention de la migraine.

##### Les effets de ce médicament :

Lorsque Sandomigran est pris régulièrement, il peut contribuer à diminuer la fréquence ou à atténuer la gravité de la migraine. Sandomigran n'est pas destiné au traitement des migraines aiguës et ne peut faire disparaître une crise migraineuse une fois celle-ci déclenchée.

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

N'utilisez pas Sandomigran si vous :

- êtes allergique au médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation (pour obtenir la liste des ingrédients du produit, voir la section « Ingrédients non médicinaux »);
- prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase pour traiter une dépression (ex. : Nardil<sup>®</sup>, Parnate<sup>®</sup> ou Zynoxam<sup>®</sup>);
- présentez un trouble de vidange des aliments de l'estomac en raison d'une obstruction complète ou partielle (obstruction pyloro-duodénale);
- souffrez d'un ulcère;
- présentez une intolérance au sucre contenu dans les produits laitiers (ou lactose);
- êtes âgé(e) de moins de 12 ans.

##### Ingrédient médicinal :

Malate hydrogéné de pizotifène

##### Ingrédients non médicinaux :

Chaque comprimé de 0,5 mg contient : lactose monohydraté, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, propylparaben, acacia, silice colloïdale, palmitate de cétyle, sucre

et talc.

Chaque comprimé de 1 mg contient : lactose anhydre, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

##### Formes posologiques :

Comprimés; 0,5 mg (Sandomigran), 1 mg (Sandomigran DS)

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Gardez Sandomigran hors de la portée des enfants. Vous ne devez donner Sandomigran à personne d'autre, car une utilisation inappropriée de ce médicament peut avoir des conséquences médicales graves.**

**AVANT d'utiliser Sandomigran, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :**

- présentez une pression élevée dans vos yeux (glaucome);
- avez de la difficulté à uriner;
- êtes atteint(e) d'une maladie des reins ou du foie;
- êtes atteint(e) de diabète ou de maladie cardiaque;
- avez des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie (convulsions);
- êtes enceinte, prévoyez le devenir ou devenez enceinte pendant que vous prenez ce médicament;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- présentez une intolérance au sucre ou au lactose.

##### **Conduite automobile et manœuvre de machines**

Sandomigran peut affaiblir les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour effectuer des tâches pouvant se révéler dangereuses, comme la conduite automobile et la manœuvre de machines. Si vous ressentez de la somnolence ou des étourdissements, vous devez éviter de telles activités.

Évitez de consommer des boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments qui peuvent causer de la somnolence (notamment les somnifères, les sirops contre la toux, les antidépresseurs) pendant votre traitement par Sandomigran, puisque ces substances peuvent accentuer la somnolence et les étourdissements occasionnés par le produit.

Prenez ce médicament comme il vous a été prescrit par votre médecin. Ne cessez pas de prendre Sandomigran ou Sandomigran DS sans avoir reçu au préalable les conseils de votre médecin. Un arrêt soudain du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage aigus. Ces symptômes comprennent entre autres la dépression, les tremblements, les nausées, l'anxiété et/ou les troubles du sommeil.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments d'ordonnance ou en vente libre, des vitamines ou des produits de santé naturels pendant votre traitement par Sandomigran.

### Les médicaments et substances susceptibles d'interagir avec Sandomigran et Sandomigran DS sont:

- l'alcool;
- les somnifères, les sédatifs et les antihistaminiques (ex. : médicaments contre la toux ou le rhume des foies);
- les médicaments qui abaissent la tension artérielle;
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Adultes et personnes âgées :

La dose de départ de Sandomigran est de 0,5 mg une fois par jour, au coucher. Si votre médecin le recommande, la dose quotidienne peut être augmentée graduellement jusqu'à une dose totale de 1,5 mg, administrée au coucher ou en 3 doses fractionnées.

Il est possible de prendre jusqu'à 3 mg en une seule dose.

### Adolescents (12 ans et plus) :

La dose de départ de Sandomigran est de 0,5 mg une fois par jour, au coucher. Une dose unique maximale de 1 mg peut être administrée au coucher.

Si votre médecin le recommande, la dose quotidienne totale peut être augmentée graduellement jusqu'à 1,5 mg, administrée en 3 doses fractionnées de 0,5 mg.

### Surdose :

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes de surdose sont notamment une sédation, une somnolence, une fréquence cardiaque rapide, des nausées, des vomissements et un manque de coordination des mouvements musculaires.

### Dose oubliée :

Si vous prenez habituellement des comprimés de Sandomigran deux fois ou plus par jour, vous devez prendre la dernière dose oubliée dès que vous constatez votre oubli. Ne prenez pas cette

dose si votre prochaine dose doit être prise dans moins de quatre heures, mais revenez ensuite à votre horaire d'administration habituel. Ne doublez pas votre dose et ne prenez pas une dose supérieure à votre dose quotidienne maximale.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus courants de Sandomigran sont : l'augmentation de l'appétit, le gain pondéral, la somnolence, les nausées, la sécheresse buccale, la fatigue et les étourdissements.

D'autres effets secondaires ont également été signalés, parmi lesquels la constipation, l'irritation cutanée, l'insomnie, l'anxiété, les douleurs musculaires et articulaires, les crampes musculaires, le retard des règles et des manifestations mammaires (douleur aux seins, augmentation du volume des seins ou sécrétions s'écoulant des seins).

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptômes/effets		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Rares ou très rares	Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		√	
	Humeur triste persistante	√		
	Comportement agressif ou agitation chez les enfants	√		
	Convulsions (crise convulsive) ou hallucinations			√
	Sensation de fourmillements et/ou de picotements		√	
	Perte de la vision partielle ou complète		√	
Fréquence inconnue	Réaction allergique (parmi les symptômes : enflure de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge; démangeaisons, érythème cutané, boursoufflement de la peau et/ou de la muqueuse des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales)			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus après avoir pris Sandomigran ou Sandomigran DS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Conservez vos comprimés de Sandomigran à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Tenez les comprimés à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne conservez pas de comprimés périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- 
- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
  - Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
  - En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
    - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
    - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada  
 Indice postal 0701E  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration sont disponibles sur le site Web MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

*Remarque : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.website.document>

ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Paladin Inc., au : 1-800-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par les Laboratoires Paladin Inc.

Dernière révision : octobre 2012