

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrSANDOMIGRAN DS

Comprimés de pizotifène

Comprimés, 1mg de pizotifène (sous forme de malate de pizotifène), voie orale

Prophylaxie de la migraine

Code de l'ATC : N02CX

Endo Operations Ltd.
First Floor, Minerva House
Simmons Court Road, Ballsbridge
Dublin 4, Irlande, D04H9P8

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1980

Date de révision :
05 mars 2025

Distributeur :
Paladin Pharma Inc.
100 Alexis-Nihon Blvd., Bureau 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

Version : 6.0

Numéro de contrôle de la présentation : 290537

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	08/2023
----------------------	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.1 Interactions médicamenteuses graves	11
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	11

9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	15
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	15
14	ESSAIS CLINIQUES.....	15
15	MICROBIOLOGIE.....	15
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	15
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SANDOMIGRAN DS (comprimés de pizotifène) est indiqué pour :

- le traitement prophylactique de la migraine.

Dans différents essais cliniques, environ 1/3 à 2/3 des patients souffrant de migraine ont tiré des bienfaits d'un traitement par SANDOMIGRAN DS 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 DS n'est d'aucune utilité pour le traitement clinique des crises migraineuses aiguës ou pour le traitement des céphalées de tension.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : d'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de SANDOMIGRAN DS dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Adolescents (12-17 ans) : il existe peu de données supportant l'innocuité et l'efficacité de SANDOMIGRAN DS chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans; par conséquent, SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence dans ce groupe d'âge (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : l'innocuité et l'efficacité de SANDOMIGRAN DS n'ont pas été établies chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. La prudence est de mise lorsque SANDOMIGRAN DS est administré 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.

2 CONTRE-INDICATIONS

SANDOMIGRAN DS (comprimés de pizotifène) est contre-indiqué chez :

- les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant un tel traitement, car cela peut prolonger et intensifier les effets anticholinergiques des substances antihistaminiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- les patients présentant une obstruction pyloro-duodénale ou un ulcère pylorique sténosant.
- les patients ayant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non-médicinal, ou un composant de l'emballage. Pour obtenir une liste complète, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- les enfants âgés de moins de 12 ans.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Puisque les migraines, quoique paroxystiques, représentent une affection essentiellement chronique, 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 DS dans certains cas. La nature périodique de cette affection devra être prise en considération pour déterminer le moment auquel la thérapie doit être initiée et pour combien de temps elle doit être maintenue.
- Puisque certains investigateurs ont observé des modifications dans le mode d'apparition des céphalées après plusieurs mois de traitement, un intervalle sans médicament est conseillé pour évaluer à nouveau la nécessité de continuer le traitement. La dose doit être réduite progressivement au cours des deux dernières semaines de chaque période thérapeutique pour éviter une céphalée de rebond.
- Comme avec les autres agents antisérotoninergiques, les bénéfices de SANDOMIGRAN DS diminuent après un certain temps chez un certain nombre de sujets.
- Les comprimés enrobés de SANDOMIGRAN DS contiennent du lactose. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes : le traitement par voie orale doit être initié par une dose de 0,5 mg prise au coucher. Cette dose doit être augmentée progressivement jusqu'à une dose totale de 1,5 mg, administrée au coucher ou en 3 doses fractionnées. La plage posologique est de 1 à 6 mg par jour. Jusqu'à 3 mg peuvent être administrés en une seule dose. La dose d'entretien moyenne est de 1,5 mg par jour.

Enfants (< 12 ans) : SANDOMIGRAN DS est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Adolescents (12-17 ans) : SANDOMIGRAN DS 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 le soir. Des doses quotidiennes allant jusqu'à un maximum de 1,5 mg peuvent être administrées en doses fractionnées.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée et que le patient prend normalement les comprimés de SANDOMIGRAN DS 2 fois ou plus par jour, le patient doit être avisé de prendre la dernière dose oubliée dès qu'il s'en souvient. Cependant, s'il reste moins de 4 heures avant la prochaine dose prévue, le patient doit reprendre son schéma posologique habituel et sauter la dose oubliée. Le patient ne doit pas doubler sa dose ou prendre plus que la dose quotidienne maximale.

5 SURDOSAGE

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-ictale

Enfants : l'intoxication par les antihistaminiques chez les enfants est caractérisée par de l'excitation, des hallucinations, de l'ataxie, du manque de coordination, 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. Des mesures d'appoint devraient être employées pour maintenir la respiration et 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 DS 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 d'ÉCG anormaux ou des signes de toxicité évolutive doivent être surveillés par ÉCG.

Des barbituriques ou des benzodiazépines (diazépam ou lorazépam) à courte action peuvent être employés pour maîtriser excitation ou les convulsions. Les analeptiques (c'est-à-dire les stimulants du système nerveux central, du système respiratoire ou du système cardio-vasculaire) doivent être évités.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 1 mg de pizotifène (sous forme de malate de pizotifène)	Cellulose microcristalline, lactose anhydre et stéarate de magnésium

Comprimés de 1 mg : chaque comprimé blanchâtre à bord biseauté, à ligne sécable d'un côté et portant le logo « bouclier » de Paladin gravé de l'autre.

SANDOMIGRAN DS est offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence chez les patients présentant un trouble cardio-vasculaire, et des examens de laboratoire appropriés devraient être effectués à intervalle régulier.

Dépendance/tolérance

Une tolérance au SANDOMIGRAN DS s'est développée chez certains patients à la suite d'un emploi prolongé. Une augmentation de la dose, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée, peut contrecarrer cette tolérance.

Symptômes de sevrage : des symptômes de sevrage aigus ont été signalés à la suite de l'arrêt soudain du 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 une perte pondérale rapide font partie des symptômes de sevrage (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être avertis que SANDOMIGRAN DS peut causer des étourdissements, de la somnolence, de la fatigue, des effets sédatifs et d'autres effets sur le système nerveux central. Par conséquent, la prudence est de mise lors de la conduite ou l'utilisation de machines.

Il faut informer les patients traités par SANDOMIGRAN DS 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.

Endocrinien/métabolisme

SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence chez les patients diabétiques, et des examens de laboratoire appropriés devraient être effectués régulièrement.

Les comprimés enrobés de SANDOMIGRAN DS contiennent du lactose. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

Effets sur le poids : le traitement par SANDOMIGRAN DS occasionne un gain pondéral chez un nombre significatif de patients et peut être associé d'une perte pondérale excessive à l'arrêt du traitement. La prudence est de mise chez les patients prédisposés à la perte ou au gain de poids excessif.

Hépatique/biliaire/pancréatique

SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Un ajustement posologique peut être nécessaire.

Un emploi prolongé peut donner lieu à des effets hépatotoxiques; il convient de conseiller aux patients de se présenter pour des tests de laboratoire appropriés. Des lésions hépatiques ont été signalées, allant de l'élévation de la concentration de transaminases jusqu'à l'hépatite grave. SANDOMIGRAN DS 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.

Neurologique

La somnolence (incluant la fatigue) est l'un des effets secondaires les plus fréquents associés à l'utilisation de SANDOMIGRAN DS. Une augmentation graduelle de la dose de SANDOMIGRAN DS est recommandée pour minimiser ou réduire l'incidence de la somnolence.

Effets anticholinergiques : en raison de la faible activité anticholinergique de SANDOMIGRAN DS, la prudence est de mise chez les patients présentant un glaucome à angle étroit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique](#)) ou une prédisposition à la rétention urinaire (p.ex. : hypertrophie de la prostate).

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

Ophtalmologique

Quelques cas d'opacité du cristallin ont été signalés, mais n'ont pas semblé être liés au médicament. L'utilisation de SANDOMIGRAN DS a également été associée à des troubles oculaires, notamment une augmentation de la pression intraoculaire, une dilatation des pupilles et une diplopie. Il est recommandé de mentionner toute altération visuelle au professionnel de la santé traitant pour examens supplémentaires.

La prudence est de mise chez les patients présentant un glaucome à angle étroit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Effets anticholinergiques](#)). De façon générale, les patients présentant un glaucome à angle étroit ne devraient pas prendre de médicaments susceptibles d'exercer une activité anticholinergique, à moins que cela ne soit nécessaire et sous surveillance médicale stricte.

Rénal

SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Un ajustement posologique peut être nécessaire.

SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence chez les patients prédisposés à la rétention urinaire (p.ex. : hypertrophie de la prostate) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Effets anticholinergiques](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

Les essais menés auprès des animaux ont démontré 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 nouveau-nés, l'utilisation du médicament n'est pas recommandée aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans): SANDOMIGRAN DS est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Adolescents (12-17 ans): Il existe peu de données probantes confirmant l'innocuité et l'efficacité de SANDOMIGRAN DS chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans; par conséquent, SANDOMIGRAN DS doit être administré avec prudence dans ce groupe d'âge (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Adolescents](#)).

7.1.4 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de SANDOMIGRAN DS n'ont pas été établies chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. La prudence est de mise si SANDOMIGRAN DS est administré 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les événements indésirables les plus courants sont : augmentation de l'appétit, gain de poids et somnolence (incluant la fatigue). Les professionnels de santé doivent connaître les effets négatifs possibles de SANDOMIGRAN DS chez les populations spéciales présentant déjà un surplus pondéral ou chez les sujets de poids normal chez qui un surplus pondéral pourrait se révéler nocif pour la santé (hypertension artérielle, diabète sucré et hypercholestérolémie). Une augmentation progressive de la dose de SANDOMIGRAN DS est recommandée afin de minimiser ou réduire la possibilité de somnolence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Le tableau 2 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 2 – 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 %
Troubles gastro-intestinaux					
Nausée		X			
Sécheresse buccale		X			
Constipation			X		
Troubles généraux et affections liées au site d'administration					
Fatigue		X			
Maladies du système immunitaire					
Réactions d'hypersensibilité				X	
Œdème facial				X	
Urticaire				X	
Éruption cutanée				X	
Troubles du métabolisme et nutritionnels					
Stimulation de l'appétit et prise de poids	X				
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif					
Myalgie				X	
Arthralgie				X	
Troubles du système nerveux					
Somnolence		X			
Étourdissement		X			
Paresthésie				X	
Convulsions					X
Troubles psychiatriques					
Dépression				X	
Stimulation du SNC (p.ex. : agressivité, agitation) chez les enfants				X	
Hallucination				X	
Insomnie				X	

Anxiété				X	
Trouble du sommeil				X	

L'utilisation de SANDOMIGRAN DS 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 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 DS depuis l'homologation du produit :

Troubles hépatobiliaires : hépatite fulminante, hépatite, jaunisse.

Investigations : augmentation des enzymes hépatiques.

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas utiliser SANDOMIGRAN DS chez des patients qui reçoivent un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant un tel traitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

SANDOMIGRAN DS ne doit pas être consommé avec de l'alcool car cela peut augmenter les effets sur le système neurologique central tels la somnolence et les étourdissements (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

SANDOMIGRAN DS peut interagir avec les agents du système nerveux central, les antihypertenseurs et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). De plus, puisque le pizotifène est largement métabolisé par le foie, principalement par N-glucuronidation, l'élévation de la concentration plasmatique de pizotifène lors de l'administration concomitante de médicaments métabolisés exclusivement par glucuronidation ne peut être exclue.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée. SANDOMIGRAN DS peut augmenter les effets centraux de l'alcool, tels la somnolence et les étourdissements.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau 3 sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents du système nerveux central (SNC)	T	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 dépresseurs sur le SNC peuvent être accentués. La tolérance à l'alcool peut être diminuée.	
Antihypertenseurs	T	SANDOMIGRAN DS peut réduire l'efficacité des antihypertenseurs (bloqueurs des neurones adrénergiques) puisqu'il agit comme antagoniste de leur effet hypotenseur.	La surveillance de la tension artérielle des patients est recommandée.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (p.ex. : linézolide, bleu de méthylène, moclobémide, phénelzine, procarbazine et tranylcypromine)	T	Les IMAOs peuvent prolonger et accentuer les effets anticholinergiques des substances antihistaminiques.	La prise concomitante avec des IMAOs ou dans les 14 jours suivant un tel traitement doit être évitée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Légende : T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le malate 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 du malate de pizotifène 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 pour maîtriser la transsudation de la kinine plasmatique à travers les membranes des vaisseaux crâniens, un effet qui pourrait altérer le seuil de douleur. Le malate de pizotifène 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.

10.2 Pharmacodynamie

Différentes expérimentations *in vitro* et *in vivo* effectuées en laboratoire 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'a que peu d'effet comme 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 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 du pizotifène.

10.3 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 et est presque complète (80 %). La biodisponibilité absolue est de 78 %. La concentration sanguine maximale est atteinte 5 heures après l'administration par voie orale.

Métabolisme

Le pizotifène est grandement métabolisé. Son métabolisme s'effectue principalement par glucuronidation, et son principal métabolite, le conjugué N-glucuronide, 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 conjugué N-glucuronide est de 833 L et de 70 L, respectivement.

Élimination

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15°C à 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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

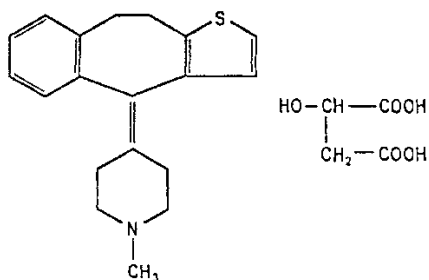
Substance pharmaceutique

Nom propre : malate de pizotifène

Nom chimique : 4-(9, 10-dihydro-4H-benzo [4,5]cycloheptal [1,2-b]thièn-4-ylidène)-1-méthyl-pipéridine malate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{21}NS.C_4H_6O_5$; 429,5

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le malate de pizotifène est une poudre cristalline, de blanche à jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et les solvants organiques.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale :

Toxicité aiguë :

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

DL₅₀ (mg/kg)

Souris		Rat		Lapin	
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 inclus : 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 de toxicité chronique ont été effectuées chez le rat ainsi 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 à la dose la plus élevée, et des signes légers, en fonction de la dose, de lipidose hépatique lobulaire centrale et d'hyperactivité thyroïdienne chez les animaux soumis aux doses intermédiaires et élevées ont été observées. Aucun symptôme de cholestase n'a été remarqué.

Des doses de 3, 9 et 27 mg/kg/jour ont été administrées chez le 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 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 à la dose la plus élevée, et une augmentation du poids du foie chez les femelles soumises à la dose intermédiaire.

Le pizotifène a été administré chez le chien à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour pendant 26 semaines. Des augmentations relatives du poids d'organes tels la rate, le foie et la glande thyroïde ont été observées chez les chiens recevant des doses intermédiaires et élevées. L'examen microscopique a indiqué une hyperactivité thyroïdienne et une augmentation du renouvellement cellulaire hépatique chez un chien ayant reçu la dose la plus élevée. Le taux sérique de phosphatases alcalines avait légèrement augmenté au terme de l'étude, dans un chien ayant reçu la dose intermédiaire et un chien ayant reçu la dose élevée. Aucun symptôme de stase biliaire n'a été observé. Des doses de 1, 3 et 9 mg/kg/jour ont également été administrées chez le chien pendant 2 ans. Chez le chien soumis à la dose la plus élevée, les valeurs moyennes de la TGPS avaient augmenté par comparaison aux valeurs moyennes témoins. Les résultats des autres tests de fonction hépatique étaient dans les limites normales. Cette réaction a été plus accentuée chez les mâles. Des modifications histopathologiques concomitantes n'ont pas été observées.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Le pizotifène a été administré par voie orale à des doses de 3, 10 et 30 mg/kg/jour chez des rates du 6^e au 15^e jour de gestation et chez des lapines du 6^e au 18^e jour de gestation. Les animaux ont été sacrifiés au terme de la période gravis et ont été examinés avec leur fœtus. Aucun effet embryotoxique ou tératogène dû au médicament n'a été décelé chez ces deux

espèces animales. Des tests sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont également été effectués. La fréquence de conception, le nombre de naissances par portée et le poids des petits n'ont pas été affectés.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrSANDOMIGRAN DS

comprimés de pizotifène

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **SANDOMIGRAN DS** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SANDOMIGRAN DS**.

Pour quoi SANDOMIGRAN DS est-il utilisé?

SANDOMIGRAN DS est utilisé chez les adolescents (12 à 17 ans) et les adultes pour prévenir les migraines.

Comment SANDOMIGRAN DS agit-il?

Les migraines seraient causées par un élargissement des vaisseaux sanguins dans la tête. Il semblerait que SANDOMIGRAN DS agisse sur certaines substances chimiques présentes dans le cerveau qui empêchent les vaisseaux sanguins de se dilater et peuvent également modifier notre sensibilité à la douleur. Cela permet de prévenir et de réduire le nombre de migraines. SANDOMIGRAN DS ne traite pas les migraines et ne les arrête pas une fois qu'elles ont commencé.

Quels sont les ingrédients dans SANDOMIGRAN DS?

Ingrédient médicinal : malate de pizotifène

Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, lactose anhydre et stéarate de magnésium

SANDOMIGRAN DS est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 1 mg

Ne prenez pas SANDOMIGRAN DS si :

- vous êtes allergique au pizotifène ou à l'un des ingrédients de SANDOMIGRAN DS.
- Vous prenez actuellement, ou avez pris au cours des 14 derniers jours, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p.ex. : linézolide, bleu de méthylène, moclobémide, phénelzine, procarbazine et tranlylcypromine).
- vous avez des difficultés à faire passer les aliments de l'estomac vers l'intestin grêle en raison d'un blocage complet ou partiel (obstruction pyloro-duodénale). Cela inclut les ulcères qui rétrécissent l'ouverture de l'estomac vers l'intestin grêle (ulcère pylorique sténosant).
- vous avez moins de 12 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SANDOMIGRAN DS, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez un glaucome (une affection oculaire généralement causée par une pression élevée dans l'œil).
 - avez de la difficulté à uriner.
 - avez des problèmes aux reins ou au foie.
 - souffrez de diabète ou des problèmes au cœur.
 - souffrez d'épilepsie ou de crises d'épilepsie (hyperactivité soudaine et incontrôlée de l'activité électrique dans le cerveau).
 - êtes à risque de subir des variations de poids excessives.
 - êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de le devenir.
 - allaitez ou prévoyez allaiter.
 - êtes atteints de l'une des maladies génétiques rares suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase
 - malabsorption du glucose-galactose
- SANDOMIGRAN DS contient du lactose.

Autres mises en garde à connaître :

Arrêt du traitement : n'arrêtez pas soudainement de prendre SANDOMIGRAN DS sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. Si vous le faites, cela peut entraîner des symptômes de sevrage tels qu'une dépression, des tremblements, des nausées, de l'anxiété, une sensation générale de malaise, des vertiges, des troubles du sommeil, des évanouissements, une perte d'appétit et une perte de poids rapide. L'arrêt du traitement devrait être un processus progressif ayant fait l'objet d'une discussion avec votre professionnel de santé.

Tolérance : vous pourriez développer une tolérance à SANDOMIGRAN DS si vous le prenez depuis longtemps. Informez votre professionnel de la santé si vous avez l'impression que SANDOMIGRAN DS n'agit plus aussi bien qu'avant. Il pourrait augmenter votre dose.

Poids : vous pourriez prendre du poids pendant le traitement par SANDOMIGRAN DS. Surveillez votre poids régulièrement pendant votre traitement. Vous pourriez perdre du poids après l'arrêt du traitement.

Conduite automobile et utilisation de machines : SANDOMIGRAN DS peut provoquer des étourdissements, de la somnolence ou un manque d'énergie. Ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et ne faites pas d'activités qui exigent que vous soyez vigilant jusqu'à ce que vous sachiez comment SANDOMIGRAN DS vous affecte.

Grossesse : on ne sait pas si SANDOMIGRAN DS peut nuire au bébé à naître. Ne prenez SANDOMIGRAN DS pendant la grossesse que si vous avez discuté des risques avec votre professionnel de la santé et qu'il a été décidé de le faire. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez SANDOMIGRAN DS, informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : SANDOMIGRAN DS peut passer dans le lait maternel et peut nuire au bébé allaité. Par conséquent, SANDOMIGRAN DS n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses importantes

Ne prenez pas SANDOMIGRAN DS si vous :

- prenez ou avez pris récemment (au cours des 14 derniers jours) des IMAOs tels le linézolide, le bleu de méthylène, le moclobémide, la phénelzine, la procarbazine et la tranlycypromine.

Demandez à votre professionnel de la santé si vous êtes incertain.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SANDOMIGRAN DS:

- les dépresseurs du système nerveux central (SNC) utilisés pour ralentir le système nerveux, incluant :
 - les médicaments utilisés pour réduire l'anxiété.
 - les médicaments utilisés pour traiter la dépression, les symptômes psychotiques ou d'autres troubles mentaux.
 - les somnifères.
 - les médicaments utilisés pour traiter les allergies.
 - les médicaments contre la toux et le rhume.
- les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle.
- l'alcool. SANDOMIGRAN DS peut diminuer votre tolérance à l'alcool. Cela signifie que vous pouvez ressentir les effets de l'alcool en prenant moins d'alcool que d'habitude. La consommation d'alcool pendant le traitement par SANDOMIGRAN DS peut augmenter le risque d'étourdissements et de somnolence. Il est préférable de ne pas boire d'alcool du tout pendant le traitement par SANDOMIGRAN DS pour éviter les effets secondaires.

Comment prendre SANDOMIGRAN DS:

- Prenez SANDOMIGRAN DS exactement comme votre professionnel de santé vous l'a prescrit.

- Les effets de votre médicament peuvent ne pas être perceptibles au cours des premières semaines de traitement. Si vous pensez que votre médicament n'est pas efficace :
 - continuez à prendre votre médicament tel qu'il vous a été prescrit, car il peut s'écouler un certain temps avant que SANDOMIGRAN DS n'agisse; et
 - discutez-en avec votre médecin.
- N'arrêtez pas de prendre SANDOMIGRAN DS sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de SANDOMIGRAN DS peut entraîner des effets secondaires indésirables.

Dose habituelle:

Adultes:

- La dose de départ est de 0,5 mg une fois par jour, au coucher.
- Votre dose quotidienne peut être augmentée progressivement jusqu'à une dose de maintien de 1,5 mg, administrée au coucher ou en 3 doses fractionnées.
- La posologie est comprise entre 1 mg et 6 mg par jour. Il est possible de prendre jusqu'à 3 mg en une seule dose.

Adolescents (12 à 17 ans):

- La dose de départ est de 0,5 mg une fois par jour, au coucher.
- Une dose unique maximale de 1 mg peut être administrée au coucher.
- La dose quotidienne totale peut être augmentée progressivement jusqu'à 1,5 mg en doses fractionnées.

Surdosage :

Les symptômes de surdose avec SANDOMIGRAN DS peuvent inclure :

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| • sécheresse de la bouche | • difficultés à respirer |
| • pupilles dilatées | • manque de coordination |
| • somnolence | • confusion |
| • étourdissements | • sentiment d'agitation |
| • pression artérielle faible | • crises d'épilepsie |
| • nausées ou vomissements | • coma |
| • rythme cardiaque rapide | |

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SANDOMIGRAN DS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oublié:

Si vous prenez habituellement des comprimés de SANDOMIGRAN DS deux fois ou plus par jour, vous devez prendre la dernière dose oubliée dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il reste moins de 4 heures avant la prochaine dose prévue, sauter la dose oubliée et prenez votre dose habituelle. Ne doublez pas votre dose et ne prenez pas une dose supérieure à votre dose quotidienne maximale.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SANDOMIGRAN DS?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SANDOMIGRAN DS. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- augmentation de l'appétit, qui peut entraîner une prise de poids
- somnolence
- manque d'énergie
- étourdissements
- nausées ou vomissements
- sécheresse de la bouche
- constipation
- douleurs musculaires ou articulaires
- troubles du sommeil
- sentiment d'anxiété
- absence de règles chez les femmes
- douleur ou croissance mammaire, ou une production de lait maternel

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée et selles pâles, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des réunions et des activités avec	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
les amis, baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide			
Comportement agressif ou agitation chez les adolescents	✓		
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas			✓
Sensation de fourmillements et/ou de picotements		✓	
Problèmes oculaires : augmentation de la pression dans les yeux, douleurs dans les yeux et la tête, gonflement ou rougeur dans ou autour de l'œil, changements dans la vision (vision trouble, floue ou double, perte soudaine de la vue), pupilles dilatées		✓	
TRÈS RARE			
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : gonflement de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée, formation de cloques sur la peau et/ou sur les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

- Conservez vos comprimés de SANDOMIGRAN DS à température ambiante (entre 15°C et 30°C).
- Gardez les comprimés à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de SANDOMIGRAN DS:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du distributeur www.paladin-pharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par Endo Operations Ltd.

Dernière révision : 05 mars 2025