



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 mai 2017

pizotifène (malate de)

SANMIGRAN 0,50 mg, comprimé enrobé

B/50 (CIP : 34009 313 753 8 8)

B/100 (CIP : 34009 313 754 4 9)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	N02CX01 (autres antimigraineux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de fond de la migraine »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/09/1994 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	N N02 N02C N02CX N02CX01	Système nerveux Analgésiques Antimigraineux Autres anti-migraineux pizotifène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/03/2012, la Commission a considéré que le SMR de SANMIGRAN restait modéré dans l'indication de l'AMM à titre provisoire, dans l'attente des conclusions de la réévaluation en cours à l'Afssaps du rapport bénéfice / risque des médicaments indiqués dans le traitement de fond de la migraine. Cette réévaluation a conclu à un rapport favorable du bénéfice/risque et a conduit à des modifications du RCP (Cf. infra).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de fond de la migraine »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSURs couvrant la période du 1er août 2010 au 31 juillet 2013 et du 1er avril 2011 au 31 mars 2016).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Cf. annexe). Elles concernent notamment les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi ». Il est désormais fait mention d'un risque d'affections hépatiques et d'un syndrome de sevrage.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), SANMIGRAN a fait l'objet d'environ 45 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique^{1,2}

Il est recommandé l'instauration d'un traitement prophylactique de la migraine en fonction de la fréquence et de l'intensité des crises, et aussi dès lors qu'un handicap familial, social et professionnel est présent.

L'instauration d'un traitement de fond est également recommandée pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (défini comme une utilisation depuis 3 mois, 6 à 8 prises de traitement de crise par mois et cela même en cas d'efficacité).

Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique est lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap...), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements concomitants, grossesse...)

Il est recommandé de débiter en monothérapie, à dose progressivement croissante.

Aucune molécule n'a démontré de supériorité d'efficacité par rapport aux autres. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique est lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap...), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements concomitants, grossesse...).

Les molécules dont l'efficacité est démontrée ayant une AMM sont les bêta-bloquants (propranolol, métoprolol) et le topiramate. Ils sont à utiliser en 1ère intention. La flunarizine, l'oxétorone et le pizotifène sont des traitements de seconde intention.

En cas d'échec du traitement prophylactique, deux possibilités peuvent être envisagées : soit la posologie peut être augmentée, en l'absence d'effets indésirables ; soit un autre traitement de fond peut être proposé. L'association de 2 traitements de fond à plus faible dose peut être envisagée

¹ Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. octobre 2002.

² Giraud G. Recommandations thérapeutiques dans la migraine de l'adulte et de l'enfant. 2005. EMC-Neurologie. Ed. Elsevier :223–231

dans le but de réduire les effets indésirables de chaque molécule, après les avoir testés séparément.

Des thérapeutiques non médicamenteuses (relaxation, rétrocontrôle) peuvent également être envisagées dans certains cas en fonction du profil psychologique du patient.

SANMIGRAN est un traitement de fond de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. Sa place est limitée dans la stratégie thérapeutique. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique étant lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap...), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements associés, grossesse, traitements antérieurs...), SANMIGRAN peut représenter une alternative pour certains patients.

La durée de traitement ne devra pas dépasser 6 mois et l'évaluation du traitement devra être réalisée au bout de 3 mois.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14/03/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de recours dont la place est limitée.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SANMIGRAN reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

▮ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Libellé précédent (au 10 juin 2010)	Nouveau libellé suite au : - Rectificatif du 15/01/2016 - Rectificatif du 13/08/2015 - Rectificatif du 17/10/2014
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 7^{ème} jour : 1 comprimé voire 2, matin, midi 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.	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 7^{ème} jour : 1 comprimé voire 2, matin, midi 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. <u>Population pédiatrique :</u> <u>Enfants à partir de 12 ans :</u> à titre exceptionnel lorsque la migraine est invalidante : 2 comprimés par jour. <u>Enfants de moins de 12 ans :</u> 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).
Mise en garde spéciales et précautions d'emploi L'absorption d'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement. Des crises d'épilepsies ont été observées chez les patients épileptiques. Le pizotifène doit être utilisé avec précaution chez ce type de patient. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou	Mise en garde spéciales et précautions d'emploi <u>La prise de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (voir rubrique 4.5).</u> Des crises d'épilepsies ont été observées chez les patients épileptiques. Le pizotifène doit être utilisé avec précaution chez ce type de patient. <u>Atteinte hépatique</u> Le pizotifène peut entraîner des atteintes hépatiques parfois sévères et doit être arrêté en cas de dysfonctionnement hépatique (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). <u>Syndrome de sevrage</u> 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). <u>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou</u>

de déficit en lactase. En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.	de déficit en lactase.Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.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.
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. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte + Atropine et autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques. Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche. + Autres déprimeurs du système nerveux central: barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques, anxiolytiques autres que benzodiazépines. Majoration de la dépression centrale, pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.	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. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations à prendre en compte + Atropine et autres substances Autres médicaments atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques. 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 déprimeurs du système nerveux central: barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), neuroleptiques, anxiolytiques autres que benzodiazépines. Majoration de la dépression centrale, pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d. 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.
Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u>	Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u>

• Chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. • Dans l'espèce humaine, le risque tératogène du pizotifène n'est pas évalué. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse Allaitement Dans l'espèce humaine, étant donné l'absence d'études expérimentales, l'utilisation du pizotifène est déconseillée pendant l'allaitement	• Chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. • Dans l'espèce humaine, le risque tératogène du pizotifène n'est pas évalué. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse 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 du pizotifène est déconseillée pendant l'allaitement.
Effets indésirables Les événements indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), y compris cas isolés. <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. <u>Affections psychiatriques</u> Très rare : dépression, stimulation du SNC (agitation, agressivité, etc). Indéterminée : hallucinations. <u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : sédation (incluant somnolence). Fréquent : sensations vertigineuses. Peu fréquent : paresthésie. Indéterminée : crises d'épilepsie chez les patients épileptiques. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : nausées, sécheresse de la bouche. Peu fréquent : constipation. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Très rare : Urticaire, éruption. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Très rare : myalgie. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : asthénie.	Effets indésirables Les événements indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); 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. <u>Affections psychiatriques</u> 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). <u>Affections du système nerveux</u> Très fréquent : sédation (incluant somnolence). Fréquent : sensations vertigineuses. Peu fréquent : paresthésie. Fréquence indéterminée : crises d'épilepsie chez les patients épileptiques. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : nausées, sécheresse de la bouche. Peu fréquent : constipation. <u>Affections hépatiques</u> 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). <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Très rare : urticaire, éruption. <u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u> Très rare : myalgie. Fréquence indéterminée : crampes musculaires. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Très fréquent : asthénie. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>

	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.
Surdosage Les effets toxiques d'une prise massive sont ceux des substances ayant des actions antisérotoninergique et antihistaminique et peuvent varier de la dépression à 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, traitement symptomatique incluant une surveillance des systèmes cardiovasculaire et respiratoire. En cas d'agitation ou de convulsions, des benzodiazépines peuvent être utilisées.	Surdosage Les effets toxiques d'une prise massive sont ceux des substances ayant des actions antisérotoninergique et antihistaminique et peuvent varier de la dépression à 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, <u>un</u> traitement symptomatique <u>doit être réalisé</u> incluant une surveillance <u>des systèmes</u> cardiovasculaire et respiratoire. En cas d'agitation ou de convulsions, des benzodiazépines peuvent être utilisées.
Données de sécurité préclinique Les organes cibles identifiés sur la base des examens histopathologiques dans les études de toxicité orale par administration répétée sur 26 semaines sont le foie et 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. Des études de toxicité chronique par voie orale ont été réalisées chez le rat aux doses de 3, 9 et 27 mg/kg/jour et aux doses de 1, 3 et 9 mg/kg/jour 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. Aucun effet spécifique n'a été observé avec le pizotifène, dans les études de reproduction et dans les études de reproduction et dans les tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de mutagénèse.	Données de sécurité préclinique Toxicité dose-répétée <u>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.</u> Les organes cibles identifiés sur la base des examens histopathologiques dans les études de toxicité orale par administration répétée sur 26 semaines sont le foie, <u>le rein</u> et <u>potentiellement</u> 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 <u>(soit 9 et 19 fois la dose maximale thérapeutique sur la base d'une dose équivalente humaine, respectivement)</u>. Des études de toxicité chronique par voie orale ont été réalisées chez le rat <u>et chez le chien sur une période de 2 ans aux doses de 3, 9 et 27 mg/kg/jour et aux doses de 1, 3 et 9 mg/kg/jour chez le chien sur une période de 2 ans.</u> 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 <u>(soit 48 et 19 fois la dose maximale thérapeutique sur la base d'une dose équivalente humaine, respectivement)</u>. Toxicité de la reproduction <u>Aucun effet spécifique n'a été observé avec le pizotifène, dans les études de reproduction et dans les études de reproduction et dans les tests in vitro et in vivo de mutagénèse.</u> 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. <u>Aucun effet spécifique sur la reproduction et sur le</u>

	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). <u>Mutagénicité</u> Les tests de mutagénicité réalisés in vivo et in vitro n'ont pas révélé d'activité mutagène du pizotifène. <u>Cancérogénicité</u> 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).
--	--