

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Cafergot 1 mg/100 mg comprimés

Cafergot 2 mg/100 mg suppositoires

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 1 mg de tartrate d'ergotamine et 100 mg de caféine anhydre.

Un suppositoire contient 2 mg de tartrate d'ergotamine et 100 mg de caféine anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés et suppositoires.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cafergot est indiqué uniquement chez les adultes.

Utilisé pour traiter :

Crises de migraine, équivalents migraineux avec et sans aura et céphalées vasculaires apparentées.

Le Cafergot n'est pas destiné au traitement préventif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Cafergot doit être administré dès les premiers signes d'une crise de migraine.

Si un traitement antimigraineux complémentaire est nécessaire, l'utilisation de préparations contenant de l'ergotamine, de la dihydroergotamine ou sumatriptan ou d'autres agonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5HT₁) doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

La sensibilité des patients à l'ergotamine varie considérablement d'un individu à l'autre. Par conséquent, il convient de choisir avec soin la dose thérapeutique optimale pour un patient donné, qui n'entraînera pas d'effets indésirables, que ce soit de manière aiguë ou chronique. Les doses maximales recommandées ne doivent pas être dépassées.

Personnes âgées

Cafergot n'est pas recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients âgés (65 ans et plus).

Atteinte de la fonction rénale

Le cafergot est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Déficience hépatique

Le cafergot est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, en particulier les patients atteints de cholestase, doivent être surveillés de manière appropriée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Cafergot n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration

Voie orale uniquement

Comprimés: il est recommandé de fixer la dose initiale à 1 comprimé. Si aucune amélioration n'apparaît dans un délai de 30 min, prendre encore 1 comprimé. Si nécessaire, répéter cette prise toutes les demi-heures sans dépasser la posologie journalière maximale indiquée ci-dessous.

Voie rectale uniquement

Suppositoires: il est recommandé d'administrer la dose initiale d'1 suppositoire (2 mg) ; cette dose est généralement suffisante. Cependant, en l'absence d'amélioration dans un délai d'1 heure, un deuxième suppositoire peut être administré. Si nécessaire, après délai supplémentaire d'**au moins** 1 h, un troisième suppositoire peut être administré (= dose journalière maximale).

L'intervalle minimum recommandé entre deux cours successifs est de 4 jours.

L'utilisation de jus de pamplemousse et le tabagisme doivent être évités pendant la prise de ce médicament, car ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables.

Posologie maximum par crise et par jour:

Comprimés : 6 mg de tartrate d'ergotamine = 6 comprimés ou

Suppositoires : 6 mg de tartrate d'ergotamine = 3 suppositoires.

Posologie hebdomadaire maximale: 10 mg de tartrate d'ergotamine = 10 comprimés ou 5 suppositoires

La prise répétée de Cafergot durant des périodes prolongées est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La prise simultanée d'un antiémétique peut accentuer l'action des comprimés.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux alcaloïdes de l'ergot de seigle.
- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients chez lesquels un traitement antérieur par un dérivé de l'ergotamine a provoqué une fibrose (fibrose rétropéritonéale, pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, péricardite, épanchement péricardique ou affection similaire).
- En raison de l'activité vasoconstrictrice de l'ergotamine : circulation périphérique déficiente, par exemple syndrome de Raynaud, affections vasculaires oblitérantes, coronaropathies, hypertension inadéquatement contrôlée.
- En raison de la diminution du métabolisme de l'ergotamine : septicémie et choc.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Artérite temporale.
- Migraine hémiplegique ou basilaire.
- Traitement concomitant avec des antibiotiques macrolides, des inhibiteurs de la protéase et de la transcriptase inverse du VIH, des antifongiques azolés (voir rubrique 4.5).
- Traitement concomitant avec des vasoconstricteurs (y compris alcaloïdes de l'ergot de seigle, le sumatriptan et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT₁) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le Cafergot est destiné uniquement au traitement de la crise de migraine et non au traitement préventif.

L'utilisation journalière continue de Cafergot ou son utilisation en excès par rapport aux doses recommandées doivent être évitées puisqu'elles peuvent provoquer des vasospasmes.

Etant donné ses propriétés vasoconstrictrices, l'ergotamine peut provoquer de l'ischémie myocardique et, dans de rares cas, un infarctus, même chez des patients sans antécédents de maladie coronarienne.

Les patients traités par Cafergot doivent être informés des doses maximales autorisées et des premiers symptômes de surdosage, à savoir : hypoesthésie, paresthésies (p.ex. engourdissement, fourmillements) dans les doigts ou les orteils, nausées et vomissements non liés à la migraine et

symptômes d'ischémie myocardique (p.ex. douleur précordiale). Si des symptômes tels que fourmillements dans les doigts ou les orteils venaient à se manifester, il convient d'arrêter immédiatement la médication et de consulter le médecin.

Si l'ergotamine est utilisée de manière abusive pendant des années ou est utilisée sur la base de l'utilisation à long terme, il peut en résulter des effets indésirables graves comme la fibrose, incluant la fibrose rétropéritonéale, cardiaque, pulmonaire et pleurale, et l'ergotisme, y compris des cas graves de symptômes de constriction des vaisseaux sanguins périphériques, dont l'issue peut être fatale. En outre, de rares cas de réactions de fibrose au niveau des valves cardiaques ont été rapportés.

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée doivent être suivis étroitement de manière appropriée, surtout en cas de cholestase.

À la fin du traitement par Cafergot, une céphalée peut réapparaître (appelée céphalée de rebond) qui ne doit pas être traitée par une augmentation de la dose du médicament. Il existe un risque de mésusage du Cafergot.

De rares cas d'ulcère isolé, rectal ou anal, sont apparus suite à l'abus de suppositoires contenant de l'ergotamine, généralement à des doses supérieures à celles recommandées ou lors d'utilisation continue à la dose recommandée pendant plusieurs années.

La prudence est de mise en cas d'utilisation chez les patients présentant une anémie.

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

La prise simultanée d'un anti-émétique peut accentuer l'action des comprimés.

Les inhibiteurs du CYP3A4 contre-indiqués

L'emploi simultané d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A) tels que antibiotiques macrolides (p.ex. troléandomycine, érythromycine, clarithromycine, azithromycine, joamycine), inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (p.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine, amprenavir, saquinavir, atazanavir, et éfavirenz) ou antifongiques azolés (p.ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole) ou Diltiazem et de Cafergot doit être évité (voir rubrique 4.3) parce qu'il peut résulter en une élévation de l'exposition à l'ergotamine et à l'ergotisme (vasospasmes et ischémie des extrémités et autres tissus – en raison de la diminution de l'élimination hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle). Les alcaloïdes de l'ergot se sont également avérés être des inhibiteurs et des substrats du CYP3A. On ne connaît pas d'interactions pharmacocinétiques impliquant d'autres isoenzymes du cytochrome P450.

Quelques cas de réactions vasospastiques ont été rapportés chez des patients traités de manière concomitante par des β -bloquants (comme le propranolol, l'oxprénolol) : ergotisme ; plusieurs cas de spasmes artériels avec ischémie des extrémités ont été observés (addition des effets vasculaires), une surveillance clinique accrue, en particulier pendant les premières semaines de l'association est donc recommandée. D'autres médicaments tels que la bromocriptine, la cabergoline, les tétracyclines (p. ex. la doxycycline) et les médicaments contenant de l'ergotamine utilisés en même temps que le tartrate d'ergotamine peuvent également induire des réactions vasospastiques.

Préparations contenant des alcaloïdes de l'ergot de seigle et des triptans (sumatriptan, almotriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan et élétriptan) pouvant entraîner un risque accru d'hypertension artérielle coronarienne. L'ergotamine ne doit pas être administrée dans les 24 heures suivant l'administration d'un agoniste sélectif de la sérotonine, p. ex. le sumatriptan. Les autres agonistes des récepteurs 5-HT₁, ainsi que la nicotine (p. ex., en cas de tabagisme important) et les sympathomimétiques doivent être évités car ils peuvent entraîner une vasoconstriction accrue (voir rubrique 4.3).

Interactions observées entraînant une utilisation concomitante - non recommandée

Toute augmentation éventuelle de la concentration plasmatique de caféine due à une interaction avec d'autres médicaments peut se traduire par une augmentation de l'absorption de l'ergotamine. La caféine subit un métabolisme important par le CYP1A2 et les médicaments qui augmentent ou réduisent l'activité enzymatique peuvent moduler la clairance métabolique de la caféine.

Les fluoroquinolones, la mexilétine, la fluvoxamine et les contraceptifs oraux peuvent augmenter l'exposition plasmatique à la caféine.

Les interactions entre la caféine et les sympathomimétiques peuvent entraîner une augmentation de la pression artérielle.

Inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4

Les inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A4 tels que la cimétidine, le clotrimazole, le fluconazole, le jus de pamplemousse, la quinupristine/dalfopristine et le zileuton peuvent également augmenter l'exposition à l'ergotamine et la prudence est de rigueur lors de leur utilisation concomitante.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

L'utilisation concomitante d'ergotamine et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (p. ex. l'amitriptyline), y compris d'agents sélectifs (p. ex. la sertraline), peut entraîner un syndrome sérotoninergique et doit être utilisée avec prudence.

Inducteurs du CYP3A4

Les médicaments (p. ex. la névirapine, la rifampicine) qui induisent le CYP3A4 peuvent entraîner une diminution de l'action pharmacologique de l'ergotamine.

Autres interactions médicamenteuses

Quinupristine-dalfopristine (combinées) : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

Stiripentol : ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (inhibition du métabolisme hépatique des alcaloïdes de l'ergot de seigle).

Non recommandé pour les combinaisons :

Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide, lisuride) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

Alpha sympathomimétiques (voie orale et/ou nasale) (étiléphrine, midodrine, naphazoline, oxymétazoline, phényléphrine, synéphrine, tetrysoline, tuaminoheptane, tymazoline) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

Sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) (éphédrine, phényléphrine, pseudoéphédrine) : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

La prise avec la réboxétine peut entraîner une augmentation de l'hypertension.

Interactions liées à la caféine

Association déconseillée :

Enoxacine (fluoroquinolones) : forte augmentation des concentrations de caféine dans l'organisme pouvant entraîner excitation et hallucinations (diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

Combinaisons à prendre en considération :

Fluoroquinolones (ciprofloxacine, norfloxacine) : augmentation importante des concentrations de caféine dans l'organisme pouvant entraîner excitation et hallucinations (diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le Cafergot est contre-indiqué pendant la grossesse parce que l'ergotamine a des effets ocytociques et vasoconstricteurs sur le placenta et le cordon ombilical.

Dans une étude sur les performances de reproduction et une étude péri/post-natale chez les rats femelles, un nombre accru de mort-nés et/ou de mortalité péri/post-natale a été observé après l'administration orale d'ergotamine/caféine (1:100). L'ergotamine peut induire un retard de croissance fœtale chez les animaux testés.

Allaitement

L'ergotamine est excrétée dans le lait maternel et peut provoquer les symptômes suivants chez les nourrissons : vomissements, diarrhées, faible pouls et pression sanguine instable. Le Cafergot est également contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Chez les rats mâles recevant l'association d'ergotamine et de caféine par voie orale (1:100), la fertilité n'a pas été altérée (voir rubrique 5.3).

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

L'ergotamine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients qui ont des vertiges ou d'autres troubles du SNC ne doivent pas conduire ou utiliser des machines.

Les patients ne doivent pas conduire un véhicule ou utiliser des machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont nausées et vomissements. Dans un rapport de dépendance avec la dose d'ergotamine, des signes et symptômes de vasoconstriction peuvent apparaître.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, en commençant par les plus fréquents, en suivant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), y compris des cas isolés ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables des médicaments sont listés selon les classes de systèmes d'organes dans MedDRA.

Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité ¹
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Sensation vertigineuse
Peu fréquent:	Paresthésie, hypoesthésie
Fréquence indéterminée:	Mal de tête provoqué par une drogue ou un médicament Un mal de tête s'intensifiant avec des perturbations autonomes, survenant dans les 24 – 48 heures après le sevrage en ergotamine et peut continuer durant 72 heures ou plus. Le mal de tête est aussi un symptôme reconnu du réaction du sevrage de la caféine
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Rare:	Vertige
Affections cardiaques	
Peu fréquent:	Cyanose
Rare:	Bradycardie, tachycardie
Très rare:	Ischémie myocardique, infarctus du myocarde
Fréquence indéterminée:	Fibrose de l'endocarde
Affections vasculaires	
Peu fréquent:	Vasoconstriction périphérique
Rare:	Hypertension
Très rare:	Gangrène
Fréquence indéterminée:	Spasme cérébro-vasculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Dyspnée, fibrose pleurale
Affections gastro-intestinales	

Fréquent:	Nausées et vomissements (non liés à la migraine), douleur abdominale
Peu fréquent:	Diarrhée
Fréquence indéterminée:	Fibrose rétropéritonéale, ulcère rectal, ulcère anal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare:	Rash, urticaire, prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent:	Douleur dans les membres
Rare:	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent:	Faiblesse des membres
Investigations	
Rare:	Absence de pouls
Lésions, intoxications et complications d'interventions	
Rare:	Intoxication par ergot de seigle ²

¹ Réactions d'hypersensibilité telles que rash, œdème du visage, urticaire et dyspnée.

² L'intoxication à l'ergot (ergotisme) est défini comme une vasoconstriction artérielle intense produisant des signes et symptômes d'ischémie vasculaire périphérique dans les extrémités ou dans d'autres tissus (comme le vasospasme rénal ou cérébral).

Lorsque les médicaments contenant de l'ergotamine sont utilisés abusivement pendant des années, ils peuvent induire des réactions de fibrose, en particulier au niveau de la plèvre et du rétropéritoine. De rares cas de réactions de fibrose au niveau des valves cardiaques ont été rapportés (voir rubriques 4.4 et 4.5).

L'apparition de maux de tête provoqués par le médicament a été rapportée durant un traitement prolongé et ininterrompu avec du Cafergot (voir rubrique 4.4).

Des ulcères rectaux ou anaux peuvent apparaître suite à une utilisation à long terme ou une utilisation à des doses supérieures à celles recommandées de suppositoires contenant de l'ergotamine (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Nausées ; vomissements ; somnolence ; confusion ; tachycardie ; vertige ; dépression respiratoire ; hypotension ; convulsions ; choc ; coma ; symptômes et complications d'ergotisme.

L'ergotisme est défini comme une vasoconstriction artérielle intense produisant des signes et symptômes d'ischémie vasculaire périphérique dans les extrémités (tels qu'engourdissement, fourmillements et douleurs dans les extrémités, cyanose, absence de pouls et qui, non traitée, peut évoluer en gangrène) ou dans d'autres tissus (comme le vasospasme rénal ou cérébral). La plupart des cas d'ergotisme sont associés à une intoxication chronique et/ou un surdosage.

Traitement

En cas d'ingestion par voie orale, l'administration de charbon adsorbant est recommandée, en particulier dans le cas de patients qui se présentent dans l'heure qui suit l'ingestion d'une dose toxique (plus de 125 microgrammes/kg chez les adultes et n'importe quelle dose chez les enfants). Si cette ingestion est très récente, on peut envisager un lavage gastrique.

Le traitement est symptomatique. En cas de réactions vasospastiques graves : administration intraveineuse d'un vasodilatateur périphérique (comme le nitroprussiate de sodium, la phentolamine ou la dihydralazine), application topique de chaleur sur les endroits affectés et soins pour prévenir l'endommagement des tissus. En cas de constriction coronarienne : traitement approprié tel que l'administration de nitroglycérine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antimigraineuses, ergotamine, associations avec des psycholeptiques, code ATC : N02C A52/ N02C A72

Ergotamine

Mécanisme d'action

Des modifications régionales du flux cérébral dues à une vasodilatation artérielle intracrânienne accompagnent l'accès migraineux. Le mécanisme semble être en relation avec une réduction du taux systémique de sérotonine qui, à son tour, provoque les modifications vasomotrices observées. Grâce à son effet vasoconstricteur direct sur la musculature lisse des vaisseaux dilatés, l'ergotamine coupe la crise migraineuse et les céphalées vasculaires. L'ergotamine agit également sur les centres vasomoteurs et provoque le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques périphériques.

Caféine

Mécanisme d'action

La caféine accélère et renforce l'absorption entérale de l'ergotamine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ergotamine

Absorption

Des études faites avec de l'ergotamine marquée au tritium ont montré qu'environ 60 % de la dose orale est absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Les pics plasmatiques sont atteints 2 heures après l'absorption.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques atteint 98 %. La substance inchangée a une biodisponibilité absolue d'environ 2 % par voie orale et d'environ 5 % par voie rectale. Il est également admis que l'effet thérapeutique de l'ergotamine repose en partie sur les métabolites actifs. Toutefois, les données pharmacocinétiques concernant ces derniers sont inconnues.

Biotransformation

L'ergotamine est fortement métabolisée dans le foie.

Elimination

La substance inchangée et les métabolites sont excrétés essentiellement par voie biliaire. Leur élimination du sang se fait en deux phases, une première phase alpha de 2,7 heures et une phase bêta de 21 heures.

Caféine

Absorption

Après administration orale, la caféine est rapidement et presque complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal, et les concentrations maximales atteintes après administration orale de 175 mg se situent entre 5 et 10 µg/mL. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 15 à 120 minutes. La demi-vie plasmatique est augmentée par les maladies hépatiques.

Distribution

La liaison de la caféine aux protéines plasmatiques est de 35 %. La caféine est distribuée de manière relativement uniforme dans tous les tissus de l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien, le lait maternel, la salive et le sperme. Le volume de distribution est d'environ 0,7 L/kg. La caféine traverse la barrière placentaire.

Biotransformation

La caféine est métabolisée dans une large mesure par le CYP1A2 en paraxanthine. La paraxanthine est ensuite métabolisée en dérivés de l'uracile et de l'acide urique par déméthylation et hydroxylation. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3,5 heures.

Élimination

Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La clairance de la caféine est augmentée par le tabagisme et l'exercice physique.

Déficience hépatique

L'ergotamine étant principalement métabolisée par le foie, elle ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Elle doit également être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Atteinte de la fonction rénale

L'ergotamine est principalement excrétée dans l'urine et la bile et est donc contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction

La caféine traverse le placenta et est tératogène chez l'animal.

L'association d'ergotamine et de caféine (1:100) administrée par voie orale n'a révélé aucun potentiel tératogène chez les rates et les lapines gravides à des doses équivalentes à celles administrées à l'homme. À des doses orales plus élevées d'ergotamine, une toxicité sur le développement (par exemple, diminution du poids corporel du fœtus, retard de l'ossification du squelette ou augmentation de la mortalité prénatale) a été observée chez les animaux de laboratoire. Cette observation a été attribuée à une réduction du flux sanguin utéroplacentaire résultant d'une vasoconstriction prolongée des vaisseaux utérins et/ou d'une augmentation du tonus myométrial induite par l'ergotamine.

La dose la plus élevée pour laquelle aucun signe de fertilité n'a été observé chez les rats mâles est considérée comme de l'ergotamine à raison de 0,5 mg/kg /50 mg/kg de caféine, ce qui représente une dose équivalente pour l'homme de 4,86 mg basée sur la surface corporelle d'un individu de 60 kg, ce qui correspond approximativement à la dose cliniquement pertinente de 6 mg/jour.

Mutagénicité

Aucune étude de mutagénicité n'a été réalisée avec les associations ergotamine/caféine. Les modèles *in vivo* n'ont montré aucun signe d'activité mutagène de l'ergotamine, qui est donc considérée comme dépourvue de potentiel génotoxique.

L'ensemble des données issues de nombreuses études de toxicité génétique indique que la caféine n'a pas de potentiel génotoxique à des expositions importantes pour l'homme.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a évalué le potentiel cancérigène de l'ergotamine ou des associations ergotamine/caféine.

Des études menées sur des rongeurs n'ont pas révélé d'activité cancérigène de la caféine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés : acide tartrique, stéarate de magnésium, talc, amidon de maïs, cellulose microcristalline, oxyde de fer jaune.

Suppositoires : acide tartrique, lactose, graisse solide.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Cafergot 1 mg/100 mg comprimés : 2 ans

Cafergot 2 mg/100 mg suppositoires : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

Comprimés : conserver à température ambiante (15-25° C) et à l'abri de la lumière.

Suppositoires : conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

Durée de conservation : période de validité : jusqu'à la date mentionnée sur l'emballage après EX.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 20 et de 100 comprimés sécables sous plaquettes thermoscellées en Alu/PVC/PVDC.

Emballages de 5 et de 30 suppositoires sous films thermosoudés de papier aluminium enrobé.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irlande

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

Comprimés : BE032383

Suppositoires : BE173047

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 09/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025