

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cafergot 1 mg/100 mg tabletten
Cafergot 2 mg/100 mg zetabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg ergotaminetartraat en 100 mg watervrij cafeïne. Elke zetpil bevat 2 mg ergotaminetartraat en 100 mg watervrij cafeïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten en zetabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cafergot is geïndiceerd voor gebruik enkel bij volwassenen.

Gebruikt ter behandeling van:

Migrainecrisis, migraineuze equivalenten met en zonder aura en verwante vasculaire hoofdpijnen.
Cafergot is niet bestemd voor preventieve behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Cafergot dient te worden toegediend bij de eerste tekenen van een migraineaanval.

Als aanvullende antimigrainemedicatie vereist is, moet het gebruik van ergotamine-bevattende preparaten, dihydro-ergotamine of sumatriptan of andere 5-hydroxytryptamine (5HT₁)-receptoragonisten worden vermeden; zie rubrieken 4.3 en 4.5.

Er is een aanzienlijke interindividuele variatie in de gevoeligheid van patiënten voor ergotamine. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het selecteren van de optimale therapeutische dosis voor een individuele patiënt die geen aanleiding zal geven tot ongewenste effecten, hetzij acuut, hetzij chronisch. De aanbevolen maximale doseringen dienen niet te worden overschreden.

Ouderen

Cafergot wordt niet aanbevolen voor patiënten ouder dan 65 jaar. Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij oudere patiënten (65 jaar en ouder).

Verminderde nierfunctie

Cafergot is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie

Cafergot is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3). Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis, vooral patiënten met cholestase, moeten op de juiste wijze worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Cafergot wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.
De veiligheid en werkzaamheid werden niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Voor strikt orale toediening

Tabletten: het verdient aanbeveling om de initiële dosis tot 1 tablet te beperken. Indien er na 30 minuten geen enkele verbetering optreedt, opnieuw 1 tablet nemen. Indien nodig deze inname om het half uur herhalen zonder de hieronder aangegeven maximale dagdosis te overschrijden.

Voor strikt rectale toediening

Zetpillen: het verdient aanbeveling om de initiële dosis als 1 zetpil (2 mg) toe te dienen; deze dosis volstaat meestal. Indien na 1 uur nog geen verbetering kan worden waargenomen, dient een tweede zetpil te worden toegediend. Indien nodig kan na een interval van **minstens** nog 1 uur een derde zetpil worden toegediend (= maximale dagdosis).

Het aanbevolen minimum interval tussen opeenvolgende kuren is 4 dagen.

Het gebruik van pompelmoessap en roken moet worden vermeden tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen.

Maximale posologie per aanval en per dag:

Tabletten: 6 mg ergotaminetartraat = 6 tabletten of

Zetpillen: 6 mg ergotaminetartraat = 3 zetpillen.

Maximale wekelijkse posologie: 10 mg ergotaminetartraat = 10 tabletten of 5 zetpillen.

Herhaaldelijke inname van Cafergot gedurende lange perioden is tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

Simultane inname van een anti-emeticum kan de werking van de tabletten bevorderen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor ergotalkaloïden.
- Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Patiënten met fibrotische letsels tengevolge van een vorige behandeling met een ergotaminederivaat (retroperitoneale fibrose, pleuritis, pleura-exsudaat, pleurale fibrose, pericarditis, pericardiale uitstorting of gelijkaardige aandoening).
- Wegens de vasoconstrictieve werking van ergotamine: deficiëntie van de perifere circulatie bijv. syndroom van Raynaud, oblitererende vaataandoeningen, coronaropathie, onvoldoende gecontroleerde hypertensie.
- Wegens een reductie van het ergotaminemetabolisme: septikemie en shock.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Arteriitis temporalis.
- Hemiplegische of basilaire migraine.
- Gelijktijdige behandeling met macrolide antibiotica, proteaseremmers en HIV reverse transcriptaseremmers, azol-antischimmelmiddelen (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige behandeling met vasoconstrictoren (waaronder ergotalkaloïden, sumatriptan en andere 5-HT₁-receptoragonisten) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cafergot is enkel aangewezen als behandeling voor een migraine crisis en niet bedoeld als preventieve behandeling.

Het ononderbroken dagelijks gebruik of het overmatig gebruik van Cafergot in verhouding tot de aanbevolen doses moet vermeden worden aangezien dit vasospasmen kan veroorzaken.

Gezien de vasoconstrictieve eigenschappen kan ergotamine myocardiale ischemia en, zelden, een infarct veroorzaken. Dit kan zelfs optreden bij patiënten zonder antecedenten van coronaire aandoeningen.

Patiënten die met Cafergot behandeld worden, moeten ingelicht worden over de maximale toegelaten doses en de eerste symptomen van overdosering, zoals : hypesthesie, paresthesieën (bijv. gevoelloosheid en tintelingen) in de vingers of de tenen, nausea en braken, niet ten gevolge van migraine en symptomen van myocardiale ischemia (bijv. precordiale pijn). Wanneer symptomen zoals gevoelloosheid en tintelingen in de vingers of tenen optreden, moet het geneesmiddel onmiddellijk stopgezet worden en de arts geconsulteerd worden.

Indien ergotamine overmatig gebruikt wordt gedurende jaren of op een langdurige basis gebruikt wordt, kan dit leiden tot ernstige bijwerkingen zoals fibrose, inclusief retro-peritoneale, cardiale, pulmonaire en pleurale fibrose en ergotisme, met inbegrip van ernstige gevallen van symptomen van constrictie van perifere bloedvaten met een mogelijk fatale afloop. Bovendien werden zeldzame gevallen van fibrotische reacties ter hoogte van de hartkleppen gerapporteerd.

Patiënten met lichte tot matige leverstoornissen moeten correct en van nabij worden opgevolgd, vooral in geval van cholestase.

Aan het einde van de behandeling met Cafergot kan opnieuw hoofdpijn optreden (gekend als rebound-hoofdpijn) die niet behandeld dient te worden met een hogere dosis van het geneesmiddel. Cafergot kan potentieel misbruikt worden.

In zeldzame gevallen was er geïsoleerde ulcusvorming (rectaal of anaal) ten gevolge van overdadig gebruik van de zepillen met ergotamine. Dit was meestal bij gebruik van een dosis die hoger was dan aanbevolen of bij langdurig gebruik van de aanbevolen dosis gedurende verschillende jaren.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met anemie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Simultane inname van een anti-emetikum kan de werking van de tabletten bevorderen.

Tegenaangewezen CYP3A4 inhibitoren

Het simultaan gebruik van cytochroom P450 3A inhibitoren (CYP3A) zoals macroliden (bijv. troleandomycine, erytromycine, clarithromycine, azithromycine, joamycine), HIV protease-inhibitoren of reverse transcriptaseremmers (bijv. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine, amprenavir, saquinavir, atazanavir en efavirenz) of azolantimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) of Diltiazem en Cafergot moet vermeden worden (zie rubriek 4.3), aangezien dit kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan ergotamine en kan leiden tot ergotisme (vasospasmen en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels – als gevolg van de verminderde lever eliminatie van ergotalkaloïden uit rogg). Ergot-alkaloïden zijn eveneens erkend als CYP3A-remmers en -substraten. Er zijn geen farmacokinetische interacties gekend waarbij andere iso-enzymen van het P450 cytochroom betrokken zijn.

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met β -blokkers (zoals propranolol, oxprenolol) werden verscheidene gevallen van vasospasmatistische reacties gemeld: ergotisme; verscheidene gevallen van arteriële spasmen met ischemie van de extremiteiten zijn waargenomen (toevoeging van vasculaire effecten). Daarom wordt verscherpt klinisch toezicht aanbevolen, vooral tijdens de eerste paar weken van de combinatie. Andere geneesmiddelen zoals bromocriptine, cabergoline, tetracyclinen (bijv. doxycycline) en geneesmiddelen die ergotamine bevatten die gelijktijdig met ergotaminetartraat worden gebruikt, kunnen ook vasospastische reacties veroorzaken.

Bereidingen die ergotalkaloïden bevatten en triptanen (sumatriptan, almotriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan en eletriptan) kunnen leiden tot een verhoogd risico op coronaire arteriële hypertensie. Ergotamine mag niet worden toegediend binnen 24 uur na toediening van een selectieve serotonineagonist, bijv. sumatriptan. Andere 5-HT₁ receptoragonisten, evenals nicotine (bijv. zwaar roken) en sympathomimetica moeten worden vermeden omdat dit kan leiden tot verhoogde vasoconstrictie (zie rubriek 4.3).

Waargenomen interacties die leiden tot gelijktijdig gebruik - niet aanbevolen

Een mogelijke verhoging van de plasmaconcentratie van cafeïne als gevolg van interactie met andere geneesmiddel(en) kan leiden tot een verhoogde absorptie van ergotamine. Cafeïne ondergaat een uitgebreid metabolisme door CYP1A2 en geneesmiddelen die de enzymactiviteit versterken of verminderen kunnen de metabole klaring van cafeïne modifieren.

Fluoroquinolonen, mexiletine, fluvoxamine en orale anticonceptiva kunnen de plasmablootstelling van cafeïne verhogen.

Interacties van cafeïne met sympathomimetica kunnen leiden tot een verhoogde bloeddruk.

Matige tot zwakke CYP3A4-remmers

Matige tot zwakke CYP3A4-remmers zoals cimetidine, clotrimazol, fluconazol, pompelmoessap, quinupristine/dalfopristine en zileuton kunnen ook de blootstelling aan ergotamine verhogen en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik.

Serotonine heropnameremmers

Gelijktijdig gebruik van ergotamine met serotonineheropnameremmers (bijv. amitriptyline) inclusief selectieve middelen (bijv. sertraline) kan leiden tot serotoninesyndroom en moet met voorzichtigheid worden gebruikt.

CYP3A4-inductoren

Geneesmiddelen (bijv. nevirapine, rifampicine) die CYP3A4 induceren kunnen leiden tot een afname van de farmacologische werking van ergotamine.

Andere interacties met geneesmiddelen

Quinupristine-dalfopristine (gecombineerd): ergotisme met mogelijke necrose van de extremiteiten (remming van het levermetabolisme van de ergotalkaloïden uit rogge).

Stiripentol: ergotisme met mogelijke necrose van de extremiteiten (remming van het levermetabolisme van ergotalkaloïden uit rogge).

Niet aanbevolen voor combinaties:

Dopaminerge ergotalkaloïden uit rogge (bromocriptine, cabergoline, pergolide, lisuride): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crises.

Alfa-sympathomimetica (orale en/of nasale route) (etilefrine, midodrine, nafazoline, oxymetazoline, fenylefrine, synefrine, tetrysoline, tuaminoheptaan, tymazoline): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crises.

Indirecte sympathomimetica (behalve fenylpropanolamine) (efedrine, fenylefrine, pseudo-efedrine): risico op vasoconstrictie en/of hypertensieve crises.

Combinaties die voorzorgsmaatregelen bij gebruik vereisen:

Inname met reboxetine kan een verhoging van hypertensie veroorzaken.

Interacties met cafeïne

Niet aanbevolen combinatie:

Enoxacine (fluoroquinolonen): grote stijging van de cafeïneconcentraties in het organisme die excitatie en hallucinaties met zich mee kan brengen (daling van het levermetabolisme van cafeïne).

Combinaties die overwogen moeten worden:

Fluoroquinolonen (ciprofloxacin, norfloxacin): grote toename van cafeïneconcentraties in het

organisme die excitatie en hallucinaties met zich mee kunnen brengen (afname van het levermetabolisme van cafeïne).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Cafergot is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omdat ergotamine oxytocische en vasoconstrictorische effecten heeft op de placenta en de navelstreng.

In een onderzoek naar voortplantingsprestaties en een peri-/postnataal onderzoek bij vrouwelijke ratten werd een verhoogd aantal doodgeboorten en/of peri-/postnatale mortaliteit waargenomen na orale toediening van ergotamine/cafeïne (1:100). Ergotamine kan bij proefdieren een achterblijvende foetale groei veroorzaken.

Borstvoeding

Ergotamine wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan de volgende symptomen veroorzaken bij de zuigelingen : braken, diarree, zwakke pols en instabiele bloeddruk. Cafergot is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke ratten die de combinatie van oraal toegediende ergotamine en cafeïne (1:100) kregen, werd de vruchtbaarheid niet aangetast (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ergotamine heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van vertigo of andere stoornissen van het centraal zenuwstelsel mogen niet autorijden en geen machines gebruiken.

Patiënten mogen geen voertuig besturen en geen machines gebruiken als ze duizeligheid ervaren.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn nausea en braken. Afhankelijk van de ergotaminedosis kunnen tekenen en symptomen van vasoconstrictie voorkomen.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, gebruik makend van volgende klassering: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), waaronder geïsoleerde rapporten; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen van geneesmiddelen zijn gerangschikt volgens de systeemorgaanklassen in MedDRA

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties ¹
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid
Soms:	Paresthesie, hypo-esthesie
Niet bekend:	Geneesmiddelgeïnduceerde hoofdpijn Toenemende hoofdpijn met autonome dysfuncties binnen 24 – 48u na het stoppen van de behandeling met ergotamine, dit gedurende 72u of langer. Hoofdpijn is eveneens een gekend symptoom van cafeïneontwenning.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Zelden:	Vertigo
Hartaandoeningen	
Soms:	Cyanose

Zelden:	Bradycardie, tachycardie
Zeer zelden:	Myocard ischemie, myocardinfarct
Niet bekend:	Endocardfibrose
Bloedvataandoeningen	
Soms:	Perifere vasoconstrictie
Zelden:	Hypertensie
Zeer zelden:	Gangreen
Niet bekend:	Cerebrovasculair spasme
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Dyspneu, pleurafibrose
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Nausea en braken (hangt niet samen met migraine), buikpijn
Soms:	Diarree
Niet bekend:	Retroperitoneale fibrose, rectaal ulcus, anaal ulcus
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden:	Huiduitslag, urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms:	Pijn aan extremiteiten
Zelden:	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Zwakte in de extremiteiten
Onderzoeken	
Zelden:	Pols afwezig
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Zelden:	Moederkoornvergiftiging ²

¹ Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag, aangezichtsoedeem, urticaria en dyspneu.

² Moederkoornvergiftiging (ergotisme) wordt gedefinieerd als een intense arteriële vasoconstrictie waarbij tekenen en symptomen van perifere vasculaire ischemie voorkomen in de extremiteiten of in andere weefsels (zoals renale of cerebrale vasospasmen).

Als ergotamine-houdende geneesmiddelen jarenlang worden misbruikt, bestaat er gevaar voor fibrotische reacties, voornamelijk ter hoogte van de pleura en het retroperitoneum. Zeldzame gevallen van fibrotische letsels ter hoogte van de hartkleppen werden gerapporteerd (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Het optreden van geneesmiddelgeïnduceerde hoofdpijn werd gerapporteerd tijdens een lange ononderbroken behandelingsperiode met Cafergot (zie rubriek 4.4).

Rectale of anale ulci kunnen voorkomen na langdurig gebruik of na gebruik van doses die hoger zijn dan de aanbevolen dosis ergotamine bevattende zetabletten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Nausea; braken; slaperigheid; verwarring; tachycardie; vertigo; ademhalingsdepressie; hypotensie; convulsies; shock; coma; symptomen en complicaties van ergotisme.

Ergotisme wordt gedefinieerd als een intense arteriële vasoconstrictie waarbij tekenen en symptomen van perifere vasculaire ischemie voorkomen in de extremiteiten (zoals verdoving, tinteling en pijn in de extremiteiten, cyanose, geen polsslag; indien niet behandeld, kan dit evolueren tot gangreen) of in andere weefsels (zoals renale of cerebrale vasospasmen). De meeste gevallen van ergotisme gaan samen met chronische intoxicatie en/of overdosis.

Behandeling

In geval van orale inname is toediening van actieve kool aanbevolen, voornamelijk in gevallen waarbij de patiënten zich binnen het uur na inname van een toxische dosis melden (meer dan 125 microgram/kg bij volwassenen en eender welke dosering bij kinderen). Indien de inname vrij recent gebeurd is, kan een maagspoeling worden overwogen.

De behandeling is symptomatisch. In geval van ernstige vasospastische reacties:

intraveneuze toediening van een perifere vasodilatator (zoals natriumnitroprusside, fentolamine of dihydralazine), topicale toepassing van warmte op de aangetaste plaatsen en maatregelen treffen om beschadiging van de weefsels te voorkomen. In geval van coronaire constrictie: aangepaste behandeling zoals toediening van nitroglycerine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimigraine preparaten, ergotamine, combinaties met psycholeptica, ATC code: N02C A52 / N02C A72

Ergotamine

Werkingsmechanisme

De migraine-aanval gaat gepaard met regionale wijzigingen in de cerebrale doorbloeding tengevolge van een intracraniale arteriële vasodilatatie. Het mechanisme blijkt in verband te staan met een verlaging van de systemische serotonine-spiegels, wat op zijn beurt de waargenomen vasomotorische wijzigingen uitlokt. Ergotamine stopt de migraine-aanval en de vasculaire hoofdpijn door directe vasoconstrictie op de gladde spieren van de gedilateerde bloedvaten. Ergotamine werkt tevens in op de vasomotorische centra en veroorzaakt een blokkering van perifere alfa-adrenerge receptoren.

Cafeïne

Werkingsmechanisme

Cafeïne versnelt en versterkt de enterale absorptie van ergotamine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ergotamine

Absorptie

Uit studies met tritium-gemerkt ergotamine is gebleken dat ongeveer 60 % van de orale dosis in het spijsverteringskanaal wordt geresorbeerd. De plasmapijk wordt 2 uur na absorptie bereikt.

Distributie

De binding aan plasmaproteïnen bedraagt 98%. De onveranderde stof heeft een absolute biologische beschikbaarheid langs orale weg van ongeveer 2% en langs rectale weg van ongeveer 5%. Ook wordt aangenomen dat het therapeutische effect van ergotamine gedeeltelijk is gebaseerd op de actieve

metabolieten. De farmacokinetische gegevens van deze metabolieten zijn echter onbekend.

Biotransformatie

Ergotamine wordt intens gemetaboliseerd in de lever.

Eliminatie

Het onveranderde product en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de gal. Hun eliminatie uit het bloed gebeurt in twee fasen, een eerste alfa- fase die 2,7 uur duurt, en een beta-fase die 21 uur duurt.

Cafeïne

Absorptie

Na orale toediening wordt cafeïne snel en bijna volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en de piekconcentraties die worden bereikt na orale toediening van 175 mg liggen tussen 5 – 10 µg/ml. De piekplasmaconcentraties worden na 15 – 120 minuten bereikt. De plasmahalfwaardetijd wordt verlengd door leveraandoeningen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van cafeïne is 35%. Cafeïne wordt relatief gelijkmatig verdeeld over alle lichaamsweefsels, inclusief cerebrospinaal vocht, moedermelk, speeksel en sperma. Het distributievolume is ongeveer 0,7 l/kg. Cafeïne passeert de placentabarrière.

Biotransformatie

Cafeïne wordt in grote mate gemetaboliseerd door CYP1A2 tot paraxanthine. Paraxanthine wordt verder gemetaboliseerd tot uracil- en urinezuurderivaten door demethylering en hydroxylering. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3,5 uur.

Eliminatie

De metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. De klaring van cafeïne wordt verhoogd door roken en lichaamsbeweging.

Verminderde leverfunctie

Aangezien ergotamine voornamelijk door de lever wordt gemetaboliseerd, mag het niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.3). Het dient ook met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Ergotamine wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine en de gal en is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Het werd gemeld dat cafeïne de placenta passeert en teratogeen is bij dieren.

De combinatie van oraal ergotamine en cafeïne (1:100) toonde geen teratogeen potentieel bij zwangere ratten en konijnen bij doses equivalent aan de doses toegediend aan mensen. Bij hogere orale doses ergotamine werd ontwikkelingstoxiciteit (bijv. verminderd foetaal lichaamsgewicht, vertraagde skeletverbening of verhoogde prenatale mortaliteit) waargenomen bij proefdieren. Deze waarneming wordt toegeschreven aan een verminderde uteroplacentale bloedstroom als gevolg van langdurige vasoconstrictie van de uterusvaten en/of een verhoogde myometriale tonus geïnduceerd door ergotamine.

De hoogste dosis waarbij geen vruchtbaarheidsbevindingen werden waargenomen bij mannelijke

ratten wordt beschouwd als ergotamine 0,5 mg/kg /50 mg/kg cafeïne, wat een Humane Equivalente Dosis oplevert van 4,86 mg op basis van lichaamsoppervlak voor een mens van 60 kg, wat ongeveer overeenkomt met de klinisch relevante dosis van 6 mg/dag.

Mutageniciteit

Er werd geen mutageniteitsonderzoek uitgevoerd met ergotamine/cafeïne-combinaties. *In vivo* modellen toonden geen bewijs van mutagene activiteit van ergotamine en wordt daarom als vrij van genotoxisch potentieel beschouwd.

Het algemene bewijs van talrijke onderzoeken naar genetische toxiciteit geeft aan dat cafeïne geen genotoxisch potentieel heeft bij blootstellingen die relevant zijn voor de mens.

Carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek beschikbaar waarin het carcinogeen potentieel van ergotamine of ergotamine/cafeïne-combinaties geëvalueerd wordt.

Onderzoeken bij knaagdieren toonden geen carcinogene activiteit van cafeïne aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletten : wijnsteenzuur, magnesiumstearaat, talk, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, geel ijzeroxide.

Zetpillen : wijnsteenzuur, lactose, vast vet.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Cafergot 1 mg/100 mg tabletten: 2 jaar

Cafergot 2 mg/100 mg zetpillen: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Tabletten : Bewaren op kamertemperatuur (15-25°C) en ter bescherming tegen licht.

Zetpillen : Bewaren beneden 25°C.

Houdbaarheid: geldigheidsduur: tot de aangeduide datum op de verpakking na EX.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 20 en 100 deelbare tabletten in hittebestendige Aluminium/PVC/PVDC-blisterverpakkingen. Verpakkingen van 5 en 30 zetpillen in hittebestendige strips van papier met aluminiumcoating.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tabletten : BE032383

Zetpillen : BE173047

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste aanpassing van de tekst : 09/2025

Datum van goedkeuring van de tekst : 11/2025