

## MONOGRAPHIE

**Pr CAFERGOT\***

Comprimés de tartrate d'ergotamine et de caféine, USP

TRAITEMENT DE LA MIGRAINE

Novartis Pharma Canada inc.  
Dorval QC H9S 1A9

DATE DE RÉVISION : 26 novembre 2012

Numéro de contrôle : 159731

Pr CAFERGOT\* est une marque déposée.

## **NOM DU MÉDICAMENT**

Pr **CAFERGOT\***

Comprimés de tartrate d'ergotamine et de caféine, USP

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Traitement de la migraine

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

On ne comprend pas exactement le mode d'action de CAFERGOT\* dans le soulagement de la migraine. L'ergotamine est un ligand des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1</sub> (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> et 5-HT<sub>1F</sub>) et 5-HT<sub>2</sub> ainsi que des récepteurs adrénergiques ( $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ) et dopaminergiques (D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>). L'adjonction de caféine facilite l'absorption du tartrate d'ergotamine et pourrait augmenter l'efficacité du médicament.

### **Ergotamine**

#### **Absorption**

L'ergotamine est absorbée rapidement et de façon incomplète (environ 62 % de la dose orale) par le tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale est atteinte 1-2 heures environ après l'ingestion. La biodisponibilité du médicament sous forme inchangée est d'environ 2 % lorsqu'il est administré par voie orale. Les effets thérapeutiques du médicament seraient en partie attribuables aux métabolites actifs. Plusieurs métabolites de l'ergotamine ont une activité biologique semblable à celle de la molécule mère, et atteignent souvent des concentrations supérieures de plusieurs fois à celle de cette dernière.

#### **Distribution**

On dispose de peu de données sur la distribution tissulaire de l'ergotamine chez l'humain. Par suite de son administration par voie orale ou intraveineuse chez le rat, l'ergotamine a été décelée en fortes concentrations dans le foie et le poumon et, à moindre taux, dans le rein, le cœur et le cerveau. L'ergotamine se lie aux protéines dans une mesure d'environ 98 %. Des études fondées sur un modèle in vitro de cellules endothéliales cérébrales de porc ont démontré que les

alcaloïdes de l'ergot, comme l'ergotamine, franchissent la barrière hémato-encéphalique et atteignent le système nerveux central (SNC) en fortes concentrations.

### Biotransformation

Largement métabolisée dans le foie, l'ergotamine est éliminée de la circulation sanguine par métabolisme de premier passage hépatique, ce qui donne lieu à des concentrations systémiques faibles, voire indécélables. La biotransformation est assurée dans une large mesure par l'isoenzyme CYP 3A4.

### Élimination

La molécule mère et les métabolites sont principalement excrétés dans les fèces par élimination biliaire; seule une faible quantité de médicament est excrétée dans l'urine. L'élimination plasmatique se déroule en deux phases; les demi-vies alpha et bêta sont de 10 minutes et de 3,4 heures.

## Caféine

### Absorption

Après son administration par voie orale, la caféine est absorbée rapidement et presque complètement; à partir du tractus gastro-intestinal; ses concentrations plasmatiques de pointe sont atteintes en l'espace de 15 à 120 minutes.

### Distribution

Le taux de liaison de la caféine aux protéines s'inscrit entre 10 et 30 %. La caféine se distribue de manière relativement uniforme dans l'ensemble des liquides organiques, y compris le liquide céphalorachidien, le lait maternel, la salive et le sperme. Son volume de distribution est d'environ 0,7 L/kg. La caféine franchit la barrière placentaire.

### Biotransformation

La caféine est largement métabolisée en paraxanthine par la CYP 1A2. La paraxanthine est ensuite convertie en uracile et en dérivés de l'acide urique par déméthylation et hydroxylation. La demi-vie d'élimination plasmatique dure environ 3,5 heures.

### Élimination

La clairance de la caféine s'effectue rapidement, par biotransformation et excrétion dans l'urine. La biotransformation hépatique qui précède l'excrétion donne lieu à des concentrations à peu près égales de 1-méthylxanthine et d'acide 1-méthylurique. Des 70 % de la dose récupérés dans

l'urine, seuls 3 % étaient sous forme inchangée. La clairance de la caféine est accélérée par le tabagisme et peut être ralentie en présence d'hépatopathie.

### **Interaction ergotamine/caféine**

La caféine augmente la solubilité de l'ergotamine, ce qui en accélère la dissolution et en accroît l'absorption. La consommation de 100 mg de caféine par suite de l'administration rectale de 2,1 mg d'ergotamine a fait doubler les concentrations plasmatiques maximales d'ergotamine, tout en réduisant de moitié le temps écoulé avant l'atteinte de ces concentrations. On ignore si de tels résultats seraient obtenus avec l'administration par voie orale. La biodisponibilité de l'ergotamine contenue dans CAFERGOT\*, qui contient de la caféine, pourrait donc être plus élevée que celle de l'ergotamine seule.

### **Comportement pharmacocinétique - Interactions**

On a constaté que l'ergotamine était à la fois un inhibiteur et un substrat des réactions catalysées par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Des interactions pharmacocinétiques (augmentation des concentrations sanguines d'ergotamine) ont été signalées chez des patients qui ont reçu de l'ergotamine et des antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine, clarithromycine, érythromycine), de même que chez les patients qui ont pris de l'ergotamine et des inhibiteurs de la protéase (ex. : ritonavir), vraisemblablement en raison de l'inhibition du métabolisme de l'ergotamine par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). Aucun autre type d'interaction pharmacocinétique touchant les isoenzymes du cytochrome P450 n'a été observé.

## **INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE**

### **Adultes**

CAFERGOT\* (tartrate d'ergotamine et caféine) peut être utilisé pour la prise en charge clinique des crises aiguës de migraine, avec ou sans aura.

Les comprimés CAFERGOT\* ne sont pas destinés au traitement prophylactique de la migraine ni au traitement des migraines hémiplégiques sporadiques, ophtalmoplégiques ou de type basilaire (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de CAFERGOT\* contre l'algie vasculaire de la face, qui touche surtout des hommes d'âge avancé.

### **Enfants (< 18 ans)**

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de CAFERGOT\* chez l'enfant. L'emploi du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé (*voir la section PRÉCAUTIONS, Enfants (< 18 ans)*).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'expérience acquise avec CAFERGOT\* chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. L'emploi du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé (*voir la section PRÉCAUTIONS, Personnes âgées (> 65 ans)*).

## CONTRE-INDICATIONS

**CAFERGOT\* est contre-indiqué chez:**

- **les patients qui ont des antécédents, des symptômes ou des signes de cardiopathie ischémique, de syndrome vasculaire cérébral ou périphérique, de valvulopathie ou d'arythmie cardiaque (tachycardie surtout). Les patients atteints d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente notable (athérosclérose, cardiopathie congénitale) ne doivent pas non plus recevoir CAFERGOT\*. Les cardiopathies ischémiques regroupent, entre autres, toutes les formes d'angine de poitrine (angine d'effort stable et formes angiospastiques comme l'angine de Prinzmetal), toutes les formes d'infarctus du myocarde et l'ischémie myocardique silencieuse. Les syndromes vasculaires cérébraux comprennent, entre autres, l'accident vasculaire cérébral (AVC) de tout type et l'accident ischémique transitoire. Les syndromes vasculaires périphériques comprennent, entre autres, la colite ischémique, la maladie de Buerger et le syndrome de Raynaud (*voir la section MISES EN GARDE*);**
- **les patients atteints d'hypertension grave ou non maîtrisée (*voir la section MISES EN GARDE*);**
- **les patients souffrant de migraines hémiplogiques sporadiques ou familiales, ophtalmoplégiques ou de type basilaire et de céphalées imputables à l'artérite;**

- les patients atteints d'insuffisance rénale grave;
- les patients atteints d'insuffisance hépatique grave;
- les patients ayant une hypersensibilité aux alcaloïdes de l'ergot, à la caféine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit;
- les patients atteints d'artériopathie périphérique, d'une maladie vasculaire occlusive ou de septicémie, ou qui ont subi une chirurgie ou un choc vasculaire;
- les patients recevant un traitement concomitant par un agent vasoconstricteur à action centrale ou périphérique, vu le risque d'effets hypertenseurs additifs ou synergiques;
- les femmes enceintes; l'ergotamine a des effets ocytotiques et vasoconstricteurs sur le placenta et le cordon ombilical, ce qui peut entraîner une souffrance fœtale et un avortement spontané;
- les mères qui allaitent; l'ergotamine passe dans le lait maternel et peut entraîner des vomissements, de la diarrhée, un affaiblissement du pouls et des fluctuations tensionnelles chez le nourrisson.

**Agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>** : Des réactions angiospastiques prolongées attribuables à des médicaments contenant de l'ergot ont été signalées. Or, CAFERGOT\* peut également causer des angiospasmés coronariens, et ces effets peuvent s'additionner. L'administration de CAFERGOT\* dans les 24 heures précédant ou suivant la prise d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (p. ex., triptans), agents contenant de l'ergotamine ou dérivés ergotés (p. ex., dihydroergotamine, méthysergide) est donc contre-indiquée.

**Inhibiteurs de la CYP 3A4** : L'administration de CAFERGOT\* est contre-indiquée dans les 72 heures précédant ou suivant la prise d'inhibiteurs puissants de la CYP 3A4 : antibiotiques macrolides (p. ex., clarithromycine, érythromycine, troléandomycine), inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (p. ex., delavirdine, indinavir, nelfinavir, ritonavir) et antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, itraconazole, voriconazole). L'administration de CAFERGOT\* est également contre-indiquée dans les 72 heures précédant ou suivant la prise de tout médicament dont la monographie fait état, sous les rubriques CONTRE-INDICATIONS ou MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

d'une forte inhibition de la CYP 3A4 (*voir les sections MISES EN GARDE, Inhibiteurs de la CYP 3A4 et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses*).

## MISES EN GARDE

### **MISE EN GARDE**

Une ischémie grave ou menaçant le pronostic vital a été associée à l'administration concomitante de CAFERGOT\* et des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4), y compris les inhibiteurs de la protéase et les antibiotiques macrolides. L'inhibition de la CYP 3A4 entraîne l'élévation des concentrations sériques d'ergotamine, ce qui accroît le risque d'angiospasmе pouvant causer une ischémie cérébrale, cardiaque ou périphérique. Par conséquent, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre indiqué. (*Voir également la section **CONTRE-INDICATIONS.***)

### **Inhibiteurs de la CYP 3A4**

L'administration concomitante d'ergotamine et d'un puissant inhibiteur de la CYP 3A4, tel qu'un inhibiteur de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH, ou un antibiotique macrolide a été associée à des cas d'ergotisme (intoxication aiguë par l'ergot), état caractérisé par l'angiospasmе et l'ischémie vasculaire des membres, dont certains se sont soldés par une amputation. Par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être administrés en concomitance avec l'ergotamine (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la CYP 3A4***). L'ergotisme peut également se manifester par des signes et des symptômes d'ischémie vasculaire d'autres tissus, tels que le tissu rénal, cardiaque et cérébral, ou des spasmes vasculaires du tractus gastro-intestinal. On a signalé de rares cas d'ischémie cérébrale chez des patients ayant reçu CAFERGOT\* (tartrate d'ergotamine et caféine) lors d'un traitement par des inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse, dont au moins un s'est révélé mortel. Vu le risque accru d'ergotisme et d'autres réactions angiospastiques graves, l'emploi d'ergotamine est contre-indiqué en association avec ces médicaments et tout autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP 3A4 (*voir les sections **MISES EN GARDE, Inhibiteurs de la CYP 3A4 et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses***). Bien que ces réactions n'aient pas été signalées avec des inhibiteurs de la CYP 3A4 moins puissants, leur emploi simultané avec l'ergotamine comporte un risque de toxicité grave, y compris la survenue d'angiospasmеs. Parmi les inhibiteurs de la CYP 3A4 moins puissants, citons les substances suivantes : saquinavir, ~~néfazodone~~, fluconazole, fluoxétine, jus de pamplemousse, fluvoxamine, zileuton, métronidazole

et clotrimazole. Étant donné que cette liste n'est pas complète, le médecin doit tenir compte des effets de tout autre agent sur la CYP 3A4 avant de le prescrire en concomitance avec l'ergotamine.

### **Complications fibreuses**

On a signalé des cas de fibrose rétropéritonéale et/ou pleuropulmonaire chez des patients traités par CAFERGOT\*. De rares cas d'épaississement fibreux touchant les valves aortiques, mitrale, tricuspide et/ou pulmonaires ont été associés à l'emploi prolongé et continu de CAFERGOT\*. CAFERGOT\* ne doit pas être utilisé quotidiennement pendant une longue période (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

### **Risque d'ischémie et/ou d'infarctus myocardique et d'autres effets indésirables cardiaques :**

*CAFERGOT\* a été associé à une douleur et à une oppression thoraciques passagères pouvant rappeler l'angine. Dans de rares cas, les symptômes ont été jugés comme probablement imputables à un angiospasme coronarien ou à une ischémie myocardique. Des arythmies et des manifestations coronariennes graves sont survenues, quoique rarement, par suite de l'administration d'un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Il ne faut pas utiliser CAFERGOT\* chez les patients atteints de coronaropathie ischémique ou angiospastique objectivée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).*

**Il est fortement déconseillé d'administrer CAFERGOT\* aux patients chez qui une coronaropathie non diagnostiquée est à prévoir dû à la présence de facteurs de risque coronarien (hypertension, hypercholestérolémie, tabagisme, obésité, diabète, lourds antécédents familiaux de coronaropathie, ménopause chirurgicale ou physiologique et, chez les hommes, âge supérieur à 40 ans), à moins qu'une évaluation cardiovasculaire ne fournisse des preuves cliniques satisfaisantes d'absence de coronaropathie, d'ischémie myocardique et de toute autre maladie cardiovasculaire sous-jacente notable. La sensibilité des épreuves diagnostiques visant à déceler les maladies cardiovasculaires ou la prédisposition à l'angiospasme coronarien est modeste, au mieux. Si, durant l'évaluation cardiovasculaire, les antécédents médicaux ou le tracé électrocardiographique du patient révèlent ou évoquent la présence d'angiospasme coronarien ou d'ischémie myocardique, il ne faut pas administrer CAFERGOT\* (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).**

Chez les porteurs de facteurs de risque coronarien dont les résultats de l'évaluation cardiovasculaire sont jugés satisfaisants, la première dose de CAFERGOT\* doit être administrée au cabinet du médecin ou dans un établissement de soins doté de personnel et d'équipement médical. Comme l'ischémie cardiaque peut être asymptomatique, il est sage de procéder à une électrocardiographie immédiatement après l'administration de la première dose de CAFERGOT\* chez les patients qui présentent ces facteurs de risque. Soulignons toutefois que même si la première dose ne provoque pas d'effets cardiovasculaires, de tels effets peuvent se produire après l'administration des doses suivantes.

On recommande de soumettre les patients qui prennent CAFERGOT\* de façon intermittente depuis longtemps, et chez qui sont présents ou apparaissent les facteurs de risque coronarien énoncés plus haut, à des évaluations cardiovasculaires périodiques en cours de traitement.

Si des symptômes évocateurs d'angine surviennent après la prise de CAFERGOT\*, il convient d'effectuer une ECG pour déceler toute modification d'origine ischémique.

*Le protocole décrit ci-dessus a pour but de réduire la probabilité qu'un patient atteint d'une maladie cardiovasculaire non diagnostiquée ne soit accidentellement exposé à CAFERGOT\*.*

Certains patients ont éprouvé une douleur ou une oppression thoracique après la prise de CAFERGOT\*. Comme les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent provoquer un angiospasme coronarien, les patients qui présentent des signes ou des symptômes de type angineux après la prise de CAFERGOT\* doivent subir une évaluation visant à dépister une éventuelle coronaropathie ou une prédisposition à l'angine de Prinzmetal avant de recevoir des doses supplémentaires, et faire l'objet d'un suivi électrocardiographique si celles-ci provoquent des symptômes semblables. De même, il convient de rechercher la présence d'athérosclérose ou

d'une prédisposition à l'angiospasme chez les patients qui affichent d'autres signes ou symptômes d'une réduction du débit artériel (p. ex., colite ischémique ou syndrome de Raynaud) après la prise de CAFERGOT\* (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **PRÉCAUTIONS**).

### **Manifestations et décès d'origine cardiovasculaire associés aux agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :**

Des études ayant porté expressément sur le risque cardiovasculaire associé à un autre agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (voir plus bas) ont démontré que celui-ci avait provoqué des angiospasmés coronariens. CAFERGOT\* n'a pas été évalué dans de telles circonstances mais, comme tous les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ont des propriétés pharmacodynamiques communes, on risque d'observer le genre d'effets cardiovasculaires décrits ci-dessous avec tous les agents de cette classe. De graves troubles cardiaques – notamment infarctus du myocarde, arythmie à risque mortel et décès – ont été signalés après l'administration d'ergotamine et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Cela dit, en regard de l'utilisation répandue de l'ergotamine et des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> dans le traitement des migraines, la fréquence de tels événements est extrêmement faible.

### **Manifestations et décès d'origine vasculaire cérébrale associés aux agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :**

On a signalé des hémorragies cérébrales, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'autres manifestations vasculaires cérébrales, dont certaines ont été mortelles, chez des patients traités par l'ergotamine et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>. Dans plusieurs cas, il semble que l'événement vasculaire cérébral ait été à l'origine des manifestations observées; l'ergotamine aurait donc été administrée à tort pour soulager des symptômes que l'on croyait imputables à la migraine. Cela dit, il faut savoir que les patients qui souffrent de migraines peuvent courir un risque accru de certains événements vasculaires cérébraux (AVC, hémorragie, accident ischémique transitoire).

### **Études ayant porté expressément sur le risque cardiovasculaire associé à un autre agoniste**

### **des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> :**

Chez des sujets (n = 10) que l'on soupçonnait atteints de coronaropathie subissant une angiographie, l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> a fait augmenter la pression aortique de 8 %, la pression artérielle pulmonaire de 18 % et la résistance vasculaire systémique de 8 %. Quatre sujets ont également éprouvé une légère douleur ou oppression thoracique. Une hausse tensionnelle cliniquement notable a été constatée chez 3 sujets (dont 2 ont aussi ressenti une douleur ou un malaise thoracique). Les résultats de l'angiographie diagnostique montrent que les artères coronaires étaient normales chez 9 sujets; seul l'un d'eux présentait une coronaropathie, bénigne d'ailleurs. Lors d'une autre étude menée avec le même médicament, on a soumis des patients migraineux (n = 35) exempts de maladie cardiovasculaire à une série d'épreuves d'imagerie de perfusion myocardique par TEP (tomographie par émission de positons) au moment de l'administration sous-cutanée d'une dose de 1,5 mg en l'absence de crise migraineuse. On a noté une réduction de la réserve de vasodilatation coronarienne (~ 10 %), une augmentation de la résistance coronarienne (~ 20 %) et une diminution du débit sanguin myocardique en hyperhémie (~ 10 %). On ignore la portée de ces observations sur l'utilisation de la dose orale recommandée de cet agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1</sub>.

### **Autres événements d'origine angiospastique**

L'ergotamine et d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> peuvent provoquer des réactions angiospastiques autres que l'angiospasm coronarien. Cet effet, qui semble lié à la dose administrée, se manifeste par une forte vasoconstriction artérielle entraînant des signes et des symptômes d'ischémie vasculaire périphérique (douleurs musculaires et engourdissement, froideur et pâleur ou cyanose des doigts et des orteils), d'angine ou de syndromes inhabituels, comme l'ischémie mésentérique. L'administration de CAFERGOT\* doit donc être interrompue immédiatement advenant tout signe ou symptôme de vasoconstriction.

### **Élévation de la tension artérielle**

On a signalé, en de rares occasions, des élévations marquées de la tension artérielle, y compris des crises hypertensives, chez des patients recevant d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> qui avaient ou non des antécédents d'hypertension. Ces accès d'hypertension ont, quoique très rarement, eu des conséquences cliniques notables. Des rapports isolés de douleur thoracique, d'œdème pulmonaire, d'angiospasm coronarien, d'ischémie cérébrale transitoire, d'angine et

d'hémorragie sous-arachnoïdienne ont été reçus (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). Chez les personnes dont l'hypertension est maîtrisée, CAFERGOT\* doit être administré avec prudence, car on a signalé une augmentation transitoire de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique chez un petit nombre de patients.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

**CAFERGOT\* ne doit être utilisé qu'une fois le diagnostic de migraine clairement établi.**

**Algie vasculaire de la face :** On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de CAFERGOT\* contre l'algie vasculaire de la face, qui touche surtout des hommes d'âge avancé. Comme cette affection commande l'administration prolongée et répétée de médicaments, les renseignements posologiques actuels de CAFERGOT\* ne peuvent s'y appliquer.

**Céphalées d'origine médicamenteuse :** L'utilisation excessive de médicaments contre les crises migraineuses a été associée à l'exacerbation des céphalées (céphalées d'origine médicamenteuse) chez certains patients prédisposés. Il peut être nécessaire d'interrompre le traitement. L'utilisation prolongée et excessive de CAFERGOT\* peut entraîner une dépendance et une tolérance menant à la prise de doses toujours plus fortes, qui excèdent la dose maximale recommandée (*voir les sections **MISES EN GARDE**, Complications fibreuses et **PRÉCAUTIONS, Utilisation prolongée ou excessive***).

### **Administration**

On doit informer les patients traités par CAFERGOT\* des doses maximales permises et des premiers symptômes de surdosage : hypoesthésie, paresthésie (ex. : engourdissements, fourmillements) des doigts et des orteils, nausées et vomissements n'étant pas associés à la migraine, symptômes d'ischémie myocardique (ex. : douleur précordiale) et symptômes d'ergotisme tels qu'une ischémie cérébrale (ex. : faiblesse dans les membres, vision brouillée et troubles de l'élocution).

CAFERGOT\* est indiqué uniquement dans le traitement des crises migraineuses aiguës, et non à titre préventif.

CAFERGOT\* doit, comme tout autre médicament, être gardé hors de la portée des enfants.

### **Utilisation prolongée ou excessive**

Rares sont les patients présentant des signes et symptômes d'ergotisme. Néanmoins, le respect de l'éventail posologique recommandé s'impose. La consommation abusive et l'utilisation prolongée du médicament sont déconseillées, car des spasmes vasculaires peuvent se produire. Si le patient ressent des fourmillements dans les doigts ou dans les orteils, il doit immédiatement avertir son médecin et cesser le traitement.

L'utilisation excessive de CAFERGOT\* au cours de plusieurs années, ce qui est contraire aux recommandations, peut entraîner des altérations des structures fibreuses, particulièrement de la plèvre et du rétropéritoine. De rares cas d'altérations fibreuses des valves cardiaques ont été signalés (*voir la section MISES EN GARDE, Complications fibreuses*).

### **Système cardiovasculaire**

En raison de ses propriétés vasoconstrictrices, l'ergotamine peut provoquer une ischémie myocardique ou, dans de rares cas, un infarctus, même chez les patients n'ayant aucun antécédent connu de maladie coronarienne (*voir la section MISES EN GARDE, Risque d'ischémie et/ou d'infarctus myocardique et d'autres effets indésirables cardiaques*).

### **Système nerveux**

Il faut s'assurer d'écarter la présence de toute autre affection neurologique potentiellement grave avant de traiter les céphalées chez un patient qui n'a pas fait l'objet d'un diagnostic de migraine ou qui éprouve des maux de tête inhabituels. Dans de rares cas, on a administré des agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pour soulager des céphalées intenses qu'on a par la suite imputées à une lésion neurologique évolutive. Dans les cas nouvellement diagnostiqués ou en présence de symptômes atypiques, il convient de remettre en question le diagnostic de migraine si le patient ne répond pas à la première dose de CAFERGOT\*.

### **Troubles visuels**

Des cas de perte de vision subite et transitoire ont été signalés après la commercialisation du produit. Cet effet indésirable peut être lié à un angiospasme ou à un accès d'ischémie. Le patient

qui éprouve des troubles visuels doit cesser d'utiliser CAFERGOT\* immédiatement et obtenir sans délai des soins médicaux.

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

La prise de CAFERGOT\* peut causer des troubles visuels, des étourdissements et des symptômes d'anxiété (tremblements, sudation). Le cas échéant, le patient doit s'abstenir de conduire, de faire fonctionner des machines et de prendre part à toute activité où ce genre de réaction pourrait se révéler dangereuse pour lui-même ou les autres.

### **Insuffisance hépatique**

Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, particulièrement ceux qui souffrent d'une affection cholestatique, doivent faire faire l'objet d'un suivi adéquat.

### **Interactions médicamenteuses**

#### *Inhibiteurs puissants de la CYP 3A4*

On doit éviter d'employer CAFERGOT\* en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP 3A4, tels que des antibiotiques macrolides (ex. : troléandomycine, érythromycine, clarithromycine), des inhibiteurs de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIH (ex. : ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine), ou des antifongiques azolés (ex. : kétoconazole, itraconazole, voriconazole) (*voir la section* **CONTRE-INDICATIONS, Inhibiteurs de la CYP 3A4**), étant donné le risque d'exposition accrue à l'ergotamine et d'intoxication par l'ergot (angiospasme et ischémie des extrémités et d'autres tissus). Aucune interaction pharmacocinétique liée à d'autres isoenzymes du cytochrome P450 n'a été signalée.

#### *Inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP 3A4*

Même les inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP 3A4 comme la cimétidine, le clotrimazole, le fluconazole, le jus de pamplemousse, la quinupristine/dalfopristine et le zileuton peuvent accroître l'exposition à l'ergotamine; leur administration concomitante avec celle-ci commande donc la prudence (*voir la section* **MISES EN GARDE, Inhibiteurs de la CYP 3A4**).

#### *Inducteurs de la CYP 3A4*

Les inducteurs de la CYP 3A4 (névirapine, rifampine) peuvent amoindrir l'action pharmacologique de l'ergotamine.

### *Vasoconstricteurs*

L'utilisation concomitante de vasoconstricteurs, dont les préparations contenant des alcaloïdes de l'ergot, les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (triptans), la nicotine (ex. : utilisation excessive de tabac) et les sympathomimétiques, doit être évitée en raison du risque de vasoconstriction accrue (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***). En théorie, les effets de ces substances sont susceptibles de s'additionner. Aussi, la prise de médicaments contenant de l'ergot ou de dérivés ergotés et de nicotine est contre-indiquée dans les 24 heures qui précèdent et qui suivent l'administration de CAFERGOT\* (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

### *Interactions avec la caféine*

Toute éventuelle augmentation de la concentration plasmatique de caféine, qu'elle soit secondaire à une interaction médicamenteuse ou à la consommation d'une forte quantité de caféine, peut se traduire par l'absorption accrue de l'ergotamine.

La caféine étant fortement métabolisée par la CYP 1A2, les médicaments qui stimulent ou inhibent l'activité de cette isoenzyme peuvent altérer la clairance métabolique de la caféine.

Les fluoroquinolones, la mexilétine, la fluvoxamine et les contraceptifs oraux peuvent accroître les taux plasmatiques de caféine et ainsi accroître l'exposition à celle-ci.

L'interaction entre la caféine et les sympathomimétiques peut entraîner une élévation de la tension artérielle.

### *Bêtabloquants*

Chez les patients traités simultanément par des préparations contenant de l'ergotamine et le propranolol, quelques cas de réactions angiospastiques ont été signalés.

### *Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN) et syndrome sérotoninergique*

On a fait état de très rares cas de syndrome sérotoninergique à la suite de l'administration concomitante, par voie intraveineuse, d'un composé connexe (la dihydroergotamine) et d'ISRS ou d'IRSN. Aucune interaction semblable n'a été signalée jusqu'à ce jour avec CAFERGOT\* (ergotamine et caféine). Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont toutefois été observés à la suite de l'administration concomitante d'ISRS ou d'IRSN et de triptans. Par conséquent, si un traitement concomitant par CAFERGOT\* et un ISRS (ex. : fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline) ou un IRSN (ex. : venlafaxine) est justifié

sur le plan clinique, une surveillance étroite du patient est indiquée, particulièrement au début du traitement et lors d'une augmentation de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent notamment une altération de l'état mental (ex. : agitation, hallucinations et coma), une instabilité du système autonome (ex. : tachycardie, tension artérielle instable et hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (ex. : hyperréflexie et incoordination) ou des symptômes gastro-intestinaux (ex. : nausées, vomissements et diarrhée).

#### *Contraceptifs à base d'œstrogènes et tabagisme*

On ne doit pas prescrire CAFERGOT\* à des personnes traitées par des contraceptifs à base d'œstrogènes ni à des fumeurs. L'utilisation de contraceptifs à base d'œstrogènes et le tabagisme constituent des facteurs de risque indépendants de thrombose. Les interactions entre l'ergotamine, les contraceptifs à base d'œstrogènes et le tabagisme sont complexes; réunis, ces éléments peuvent augmenter le risque de thrombose de façon significative.

#### *Femmes aptes à procréer*

Les femmes qui tentent de concevoir ne doivent pas prendre CAFERGOT\*. En cas de grossesse, le traitement par CAFERGOT\* doit être cessé immédiatement (*voir la section **CONTRE-INDICATIONS***).

#### *Grossesse*

CAFERGOT\* est contre-indiqué pendant la grossesse, car l'ergotamine a des effets ocytociques et vasoconstricteurs sur le placenta et le cordon ombilical. L'ergotamine est associée à une augmentation de l'activité motrice de l'utérus et peut entraîner une souffrance fœtale et un avortement spontané. Lors d'études sur la reproduction animale, on a dénombré plus de mortinaissances et/ou de morts péri/postnatales par suite de l'administration orale d'ergotamine/caféine (1:100) à des rates. Administrée en fortes doses par voie orale pendant la gestation, l'ergotamine a retardé l'ossification des petits de souris et de rates, et entraîné un plus grand nombre d'anomalies fœtales (tous types confondus) chez les petits de souris, de rates et de lapines. Ces observations ont été imputées à une réduction de l'irrigation utéroplacentaire (*voir la section **TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction***).

#### *Allaitement*

CAFERGOT\* est contre-indiqué pendant l'allaitement; l'ergotamine passe dans le lait de la mère et peut entraîner des vomissements, de la diarrhée, un affaiblissement du pouls et des fluctuations tensionnelles chez le nourrisson. La caféine est également excrétée dans le lait maternel.

#### *Fonction sexuelle/reproduction*

Chez des rats mâles recevant par voie orale une association d'ergotamine et de caféine (1:100), la fertilité n'a pas été altérée (*voir la section TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction*).

#### *Enfants (< 18 ans)*

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de CAFERGOT\* chez les moins de 18 ans. L'emploi du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé.

#### *Personnes âgées (> 65 ans)*

On n'a pas étudié l'innocuité ni l'efficacité de CAFERGOT\* chez les plus de 65 ans. Le risque de réaction indésirable au médicament peut être accru chez la personne âgée, dont la fonction hépatique est souvent amoindrie, le risque coronarien, plus élevé et les hausses tensionnelles, plus marquées. L'emploi du médicament dans ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé.

#### *Affections particulières*

Comme tout médicament, CAFERGOT\* doit être administré avec prudence en présence d'affections pouvant altérer l'absorption, la biotransformation ou l'excrétion des médicaments, comme l'insuffisance hépatique (*voir la section PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Pharmacovigilance**

Les nausées et les vomissements constituent les effets indésirables les plus fréquents. Des signes et des symptômes de vasoconstriction peuvent également survenir, selon la dose d'ergotamine.

Les effets indésirables sont énumérés suivant leur fréquence, des plus fréquents aux moins fréquents, selon les règles que voici : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ), y compris les cas isolés.

### **Système immunitaire**

Rares : Réactions d'hypersensibilité (ex. : éruption cutanée, œdème facial, urticaire et dyspnée)

### **Système nerveux**

Fréquents : Étourdissements

Peu fréquents : Paresthésie (ex. : fourmillements), hypoesthésie (ex. : engourdissements)

Fréquence inconnue : Somnolence, céphalées d'origine médicamenteuse<sup>†</sup>

### **Troubles oculaires**

Fréquence inconnue : Troubles visuels

### **Oreille et labyrinthe**

Rare : Vertige

### **Cœur**

Peu fréquent : Cyanose

Rares : Bradycardie, tachycardie

Très rares : Ischémie myocardique, infarctus du myocarde

Fréquence inconnue : Fibrose endocardique<sup>†</sup>

### **Système vasculaire**

Peu fréquente : Vasoconstriction périphérique

Rare : Hausse de la tension artérielle

Très rare : Gangrène

### **Voies respiratoires, thorax et médiastin**

Rare : Dyspnée

Fréquence inconnue : Fibrose pleurale<sup>†</sup>

### **Appareil digestif**

Fréquents : Nausées et vomissements (non liés à la migraine), douleurs abdominales

Peu fréquente : Diarrhée

Fréquence inconnue : Fibrose rétropéritonéale<sup>†</sup>

### **Peau et tissu sous-cutané**

Rares : Éruption cutanée, œdème facial, urticaire

### **Appareil locomoteur et tissu conjonctif**

Peu fréquentes : Douleurs dans les membres

Rare : Myalgie

### **Troubles généraux et affections au point d'administration**

Peu fréquente : Faiblesse dans les membres

### **Explorations**

Rare : Absence de pouls

### **Lésion, empoisonnement et complications liées à l'administration**

Rare : Ergotisme (vasoconstriction artérielle intense donnant naissance à des signes et à des symptômes d'ischémie vasculaire dans les membres et d'autres tissus [tels que le tissu rénal, le tissu cardiaque et le tissu cérébral, ou des spasmes vasculaires du tractus gastro-intestinal])

† Une consommation abusive de médicaments à base d'ergotamine peut, au fil des ans, provoquer une fibrose, en particulier de la plèvre et de la région rétropéritonéale. On a également signalé quelques rares cas de fibrose des valvules cardiaques.

‡ On a signalé la survenue de céphalées d'origine médicamenteuse au cours d'un traitement prolongé ininterrompu à l'aide de CAFERGOT\* (voir la section **PRÉCAUTIONS, Céphalées d'origine médicamenteuse**).

## **SURDOSAGE**

### Symptômes

Chez l'humain, la dose létale minimale d'ergotamine va de 15 à 20 mg. Les cas suivants de surdosage ne doivent servir qu'à définir une ligne de conduite générale.

- 1) Une femme ayant pris 44 mg de tartrate d'ergotamine, entièrement absorbé selon toute probabilité, s'est rétablie après n'avoir reçu qu'un traitement visant à maintenir ses fonctions vitales.
- 2) Un enfant de 14 mois est décédé à la suite de l'ingestion de 12 mg de tartrate d'ergotamine. Bien que les vomissements aient été provoqués peu de temps après l'ingestion, l'enfant n'a reçu un traitement approprié qu'environ 13 heures après avoir pris le médicament.

Un empoisonnement par l'ergotamine provoque les symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhée, soif, douleur musculaire, froideur et pâleur de la peau, prurit, pouls faible et rapide, bradycardie ou tachycardie, douleur caractéristique de l'angine de poitrine, augmentation ou baisse de la tension artérielle (apparaissant habituellement dans cet ordre), confusion mentale, étourdissements, céphalées, dépression, somnolence, hypotension, convulsions, état de choc, possibilité de perte de la conscience, coma ainsi que symptômes et

complications découlant de l'ergotisme. L'ergotisme peut se manifester par une vasoconstriction artérielle intense donnant naissance à des signes et à des symptômes d'ischémie vasculaire dans les membres, tels que des engourdissements, des fourmillements et des douleurs dans les membres, une cyanose et l'absence de pouls. S'il n'est pas traité, l'ergotisme peut conduire à la gangrène. L'ergotisme peut aussi se manifester par des signes et des symptômes d'ischémie vasculaire dans d'autres tissus tels que le tissu rénal, le tissu cardiaque et le tissu cérébral, de même que par des spasmes vasculaires du tractus gastro-intestinal. Dans la plupart des cas, l'ergotisme est associé à une intoxication chronique ou à un surdosage. Les modifications neurologiques comprennent des convulsions et de l'hémiplégie, qui sont toutefois rarement observées. On peut observer une dépression respiratoire.

### TRAITEMENT DU SURDOSAGE

**Si on soupçonne un surdosage, on doit communiquer avec le centre antipoison de sa région.**

En cas d'ingestion orale, on recommande d'administrer du charbon activé au patient. Si l'ingestion est très récente, on peut procéder à un lavage gastrique.

Le traitement du surdosage est symptomatique et doit viser à maintenir les fonctions vitales. Dans le cas de réactions angiospastiques graves, on recommande d'administrer par voie intraveineuse un vasodilatateur périphérique comme le nitroprussiate de sodium, la phentolamine ou la dihydralazine. On recommande également de faire une application locale de chaleur sur les régions affectées et de prodiguer des soins infirmiers afin de prévenir une atteinte tissulaire. En présence de constriction coronarienne, on devrait instaurer un traitement approprié comme la nitroglycérine.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Administrer CAFERGOT\* (tartrate d'ergotamine et caféine) **dès les premiers symptômes de la crise migraineuse.** Ne pas administrer CAFERGOT\* à titre prophylactique.

### **Posologie**

Lorsque le patient prend CAFERGOT\* pour la première fois, la dose initiale recommandée est de 2 comprimés. Si le patient n'est pas soulagé après une demi-heure, il peut prendre un autre comprimé, puis recommencer toutes les demi-heures jusqu'à concurrence de la dose quotidienne maximale.

Au moment des crises subséquentes, la dose initiale peut être portée à 3 comprimés, selon la dose nécessaire lors des crises précédentes. Au besoin, le patient peut prendre des doses supplémentaires toutes les demi-heures jusqu'à concurrence de la posologie maximale figurant ci-dessous.

S'il s'avère nécessaire d'administrer un autre antimigraineux après avoir pris CAFERGOT\*, il devrait s'écouler au moins 6 à 8 heures avant la prise d'une autre préparation d'ergotamine ou de dihydroergotamine, et au moins 24 heures avant la prise d'un triptan. En revanche, on peut recourir à CAFERGOT\* 6 heures après l'administration d'un triptan ou de préparations d'ergotamine ou de dihydroergotamine.

### **Posologie quotidienne maximale par crise**

6 mg de tartrate d'ergotamine = 6 comprimés

### **Posologie maximale hebdomadaire**

10 mg de tartrate d'ergotamine = 10 comprimés

### **Insuffisance rénale**

CAFERGOT\* est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

### Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent faire l'objet d'un suivi adéquat (voir la section **PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique**). CAFERGOT\* est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique grave (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

### Enfants

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de CAFERGOT\* chez l'enfant. Le médicament ne doit donc pas être utilisé chez les moins de 18 ans.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

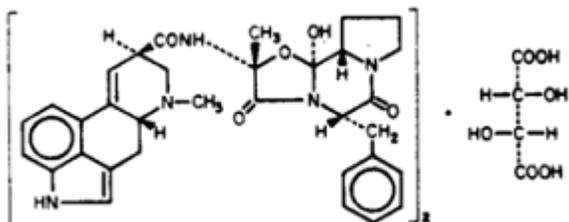
### Substance

Marque déposée : CAFERGOT\*  
Dénomination commune : Tartrate d'ergotamine et caféine

### Tartrate d'ergotamine

Dénomination chimique : Ergotaman-3',6',8 trione, 12'-hydroxy-2'-méthyl-5'-(phénylméthyl-), (5' $\alpha$ )-, [R-(R\*,R\*)]-2,3-dihydroxy-butanedioate (2:1) (sel)

### Formule développée :



Formule moléculaire :  $(C_{33}H_{35}N_5O_5)_2 \cdot C_4H_6O_6$

Poids moléculaire : 1 313,43

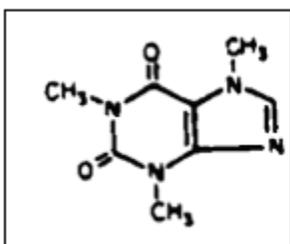
Description : Cristaux incolores et inodores ou poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre. Légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

pH (25 % dans l'eau)=4-6

### **Caféine**

Dénomination chimique : 3,7-dihydro-1,3,7-triméthyl-1H-purine-2,6-dione  
1,3,7-triméthylxanthine

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 194,19

Description : Cristaux inodores blancs qui adhèrent habituellement les uns aux autres ou poudre cristalline blanche. À peine soluble dans l'eau, aisément soluble dans l'eau bouillante; légèrement soluble dans l'alcool et dans l'éther. pH (1 % dans l'eau)=6,9

### **Composition**

Chaque comprimé CAFERGOT\* contient 1 mg de tartrate d'ergotamine, USP et 100 mg de caféine, USP, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide tartrique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et talc.

### **Conservation**

Conserver les comprimés CAFERGOT\* à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière.

CAFERGOT\* doit être conservé hors de la vue et de la portée des enfants.

## PRÉSENTATION

### **Comprimés CAFERGOT\***

Comprimé blanc jaunâtre, tacheté avec des pigments isolés, rond et plat, à bords biseautés, mesurant 9 mm de diamètre et portant la mention « XL » et une rainure d'un côté. Offert en boîtes contenant 10 plaquettes alvéolées de 10 comprimés chacune.

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité d'une dose unique**

#### *Ergotamine*

Après l'administration orale d'une dose unique, la DL<sub>50</sub> de l'ergotamine s'est établie à 3200 mg/kg chez la souris et à 1300 mg/kg chez le rat. Après l'administration intraveineuse (i.v.) d'une dose unique, les DL<sub>50</sub> ont été de 265 et de 38 mg/kg chez la souris et le rat, respectivement.

#### *Caféine*

Lors d'études évaluant la toxicité aiguë d'une dose orale, la DL<sub>50</sub> s'est inscrite à 185 mg/kg chez la souris, tandis que chez le rat, elle se situait entre 200 et 400 mg/kg. Les signes cliniques observés comprennent la dyspnée et le chancellement. Après l'administration i.v. de doses uniques, les DL<sub>50</sub> ont été de 101 et de 105 mg/kg chez la souris et le rat, respectivement.

#### *Ergotamine/caféine*

Après l'injection i.v. d'une dose unique d'ergotamine/caféine (1:50), les DL<sub>50</sub> se sont chiffrées à 111 mg/kg chez la souris, à 124 mg/kg chez le rat et à 40 mg/kg chez le lapin. À raison d'un rapport de 1:100 chez ces mêmes espèces, les DL<sub>50</sub> ont été de 104, 125 et 59 mg/kg, respectivement. Après l'administration orale d'une dose unique à des souris, la DL<sub>50</sub> s'est établie à 474 et à 502 mg/kg avec les associations d'ergotamine/caféine dosées à 1:50 et à 1:100, respectivement. Excitation motrice, horripilation, somnolence, décubitus latéral et accélération de la respiration comptaient au nombre des manifestations cliniques constatées lors de cette

dernière étude.

## **Toxicité de doses répétées**

### *Ergotamine*

Les données sur la toxicité de doses répétées d'ergotamine sont principalement issues d'une étude de 26 semaines sur la toxicité orale menée chez des chiens Beagle (0, 0,04, 0,2 et 1,0 mg/kg/jour en capsules de gélatine; 3 mâles et 3 femelles par groupe). L'ergotamine a provoqué vomissements et salivation à toutes les doses évaluées.

Aux doses de 0,2 et de 1,0 mg/kg/jour, on a observé une baisse de la fréquence cardiaque ainsi que l'allongement des intervalles PQ et QT. On a également constaté une nécrose superficielle du rebord de l'oreille, liée à la dose administrée. Cet effet s'observe souvent chez les chiens aux oreilles pendantes après l'administration d'alcaloïdes de l'ergot, sans doute en raison de l'effet vasoconstricteur marqué de ces médicaments.

Des études sur la toxicité de doses répétées d'ergotamine menées chez d'autres espèces ont également révélé des cas d'ischémie touchant d'autres parties du corps, dont la queue chez le rat, le rebord de l'oreille chez le lapin et le bout de la langue chez le mouton. Au terme d'études approfondies, on a imputé ce phénomène à une vasoconstriction non corrigée, suivie de modifications dégénératives de l'endothélium et de la formation de caillots.

### *Caféine*

Lors de deux études de 90 jours réalisées chez des souris et des rats (12 mâles et 12 femelles), on a ajouté de la caféine à l'eau d'abreuvement à des doses pouvant atteindre 167 à 180 mg/kg/jour (souris) et 272 à 287 mg/kg/jour (rats). Des doses d'environ 170 mg/kg/jour (souris) et 160 mg/kg/jour (rats) n'ont pas provoqué d'effets toxiques cliniques ou histologiques notables.

Des effets sur les glandes salivaires ont été notés à toutes les doses. Le phénomène a été considéré comme une réponse adaptative et réversible à l'action sympathomimétique de la caféine. Soulignons que ces études n'ont mis au jour aucune modification histopathologique des gonades de rats et de souris. On n'a donc pas pu confirmer que la caféine entraînait une atrophie

testiculaire ou une baisse du poids absolu des testicules, malgré que ces effets aient été observés lors d'études antérieures.

#### *Ergotamine/caféine*

On n'a pas réalisé d'études sur la toxicité à long terme de l'association ergotamine/caféine.

#### **Mutagénicité**

L'association ergotamine/caféine n'a pas été soumise à des études de mutagénicité. Dans des modèles in vivo, l'ergotamine n'a fait preuve d'aucun signe d'activité mutagène. Cependant, des modèles in vitro ont permis de démontrer qu'elle avait un pouvoir clastogène dans des cultures de lymphocytes humains et des cellules médullaires de souris. Dans l'ensemble, les données issues de nombreuses études de toxicité génétique indiquent qu'aux doses auxquelles est exposé l'humain, la caféine est dépourvue de pouvoir génotoxique.

#### **Carcinogénicité**

Le pouvoir carcinogène de l'ergotamine et de l'association ergotamine/caféine n'a pas été évalué. Lors d'études menées sur des rongeurs, la caféine n'a pas fait preuve d'activité carcinogène.

#### **Toxicité pour la reproduction**

L'administration orale d'une association d'ergotamine et de caféine (1:100) ne s'est pas révélée tératogène chez des rates et des lapines gravides. L'administration orale de fortes doses d'ergotamine à des animaux de laboratoire a eu des effets toxiques sur le développement (réduction du poids fœtal, œdème sous-cutané, retard de l'ossification et/ou malformations squelettiques, hausse de la mortalité prénatale et postnatale). Ces observations ont été imputées à une réduction de l'irrigation utéroplacentaire, résultat de la constriction prolongée des vaisseaux utérins et/ou de l'augmentation du tonus myométrial qu'entraîne l'ergotamine. On a également signalé des avortements spontanés et des morts fœtales chez des animaux non expérimentaux (brebis et vaches); les mères, qui avaient reçu de l'ergotamine au milieu de la gestation, présentaient des signes d'ergotisme.

La caféine ne s'est révélée tératogène chez des animaux de laboratoire qu'à très fortes doses.

#### *Fertilité*

On a ajouté à la nourriture de rats mâles Sprague-Dawley (45/groupe) un mélange d'ergotamine/caféine (1:100) dosé à environ 50 mg/kg/jour (ergotamine à 0,5 mg/kg et caféine à 50 mg/kg) et 150 mg/kg/jour (ergotamine à 1,5 mg/kg et caféine à 150 mg/kg) pendant 13 semaines avant l'accouplement avec des femelles non traitées (45/groupe). La moitié des femelles ont été sacrifiées 15 jours après l'accouplement, puis examinées; les autres ont allaité leurs petits jusqu'au sevrage naturel. L'indice de fécondité s'est révélé légèrement plus faible chez les animaux qui ont reçu la forte dose (70 % vs 89 %); cette observation n'a pas été considérée significative. Le développement prénatal et postnatal de la progéniture a été comparable dans tous les groupes.

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

## RÉFÉRENCES

1. Peyronneau MA, Delaforge M, Riviere R, Renaud JP, Mansuy D. (1994) High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine. *Eur J Biochem.* Aug 1; 223 (3): 947-56.
2. Silberstein and McCrory (2003). Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache*, 43(2):144-66.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CAFERGOT\*

Comprimés de tartrate d'ergotamine et de caféine, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit », publiée par suite de l'homologation de CAFERGOT\* pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CAFERGOT\*. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés CAFERGOT\* sont indiqués pour le soulagement des maux de tête dus à la migraine, ainsi que des autres symptômes associés aux crises migraineuses.

- Utilisez les comprimés CAFERGOT\* uniquement en cas de crise migraineuse.
- Les comprimés CAFERGOT\* ne doivent pas être pris de façon continue pour prévenir les crises migraineuses ou en réduire la fréquence.
- CAFERGOT\* ne doit pas être employé pour soulager la douleur attribuable à des affections autres que la migraine.

##### Les effets de ce médicament :

On croit que la migraine est causée par la dilatation des vaisseaux sanguins dans la tête. CAFERGOT\* entraîne une constriction (rétrécissement) de ces vaisseaux et soulage ainsi la douleur et les autres symptômes associés aux crises migraineuses.

La caféine pourrait amplifier l'absorption de l'ergotamine par le tractus gastro-intestinal et permettre de soulager les migraines.

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

Vous ne devez pas utiliser CAFERGOT\* si :

- vous êtes allergique aux ingrédients médicinaux de ce médicament (ergotamine et caféine), à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition des comprimés CAFERGOT\* (voir la section **Les ingrédients non médicinaux**);
- vous prenez un antibiotique de la classe des « macrolides », comme l'érythromycine, la troléandomycine ou la clarithromycine, pour le traitement d'une infection;
- vous prenez un médicament comme le ritonavir, le nelfinavir,

l'indinavir ou la delavirdine pour le traitement du VIH/sida;

- vous prenez un médicament comme le kétoconazole, l'itraconazole ou le voriconazole pour le traitement d'une infection fongique;
- vous prenez un autre médicament antimigraineux qui provoque une constriction des vaisseaux sanguins, comme un triptan (lamotriptan, sumatriptan, rizatriptan, élétriptan, zolmitriptan), ou d'autres médicaments contenant des alcaloïdes de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine;
- vous souffrez d'une maladie qui augmente le risque de réactions angiospastiques (constriction excessive des vaisseaux sanguins), comme une maladie du cœur (particulièrement l'angine de poitrine), une maladie vasculaire, une hypertension (haute pression) mal maîtrisée, une septicémie (grave complication d'une infection) ou un choc;
- vous souffrez d'une grave maladie du foie;
- vous souffrez d'une grave maladie rénale;
- vous êtes enceinte, pensez l'être, essayez de le devenir ou n'utilisez pas de méthode de contraception fiable (voir la section **Femmes enceintes**);
- vous allaitez (voir la section **Femmes qui allaitent**).

CAFERGOT\* ne doit pas être utilisé pour traiter les maux de tête qui ne sont pas causés par une crise migraineuse.

##### Les ingrédients médicinaux :

Tartrate d'ergotamine et caféine.

##### Les ingrédients non médicinaux:

Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : acide tartrique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et talc.

##### La présentation :

CAFERGOT\* est offert sous forme de comprimés dosés à 1 mg de tartrate d'ergotamine, USP et à 100 mg de caféine, USP.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Certains médicaments utilisés pour le traitement des infections et du VIH/sida peuvent accroître la concentration de CAFERGOT\* dans le sang, augmentant ainsi le risque d'effets secondaires graves. Ne prenez pas CAFERGOT\* si vous recevez un traitement au moyen de ces médicaments (*voir la section Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament*).

Vous devez faire preuve de prudence en utilisant CAFERGOT\* si :

- vous souffrez de fibrose de la plèvre (épaississement de la membrane séreuse qui recouvre les poumons et tapisse les parois de la cavité thoracique);
- vous souffrez de fibrose rétropéritonéale (épaississement de la membrane séreuse qui recouvre les intestins et tapisse les parois internes de l'abdomen);
- vous présentez une insuffisance hépatique légère ou modérée;
- vous prenez des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, comme Prozac® (fluoxétine), Paxil® (paroxétine) et Zoloft® (sertraline), ou des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine, comme Effexor® XR (venlafaxine), deux types de médicaments utilisés dans le traitement de la dépression et d'autres affections.

Si vous prenez CAFERGOT\* trop souvent, vos maux de tête risquent de s'aggraver. Le cas échéant, votre médecin pourrait vous dire de cesser de prendre CAFERGOT\*.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, **parlez-en à votre médecin avant de prendre CAFERGOT\***.

### Femmes enceintes

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, **dites-le à votre médecin**. Vous ne devez pas prendre CAFERGOT\* pendant la grossesse.

**Les femmes qui peuvent devenir enceintes** doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement par CAFERGOT\*.

### Femmes qui allaitent

**Vous ne devez pas allaiter** pendant que vous prenez CAFERGOT\*. Les ingrédients médicinaux de CAFERGOT\* peuvent passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Si vous souhaitez allaiter, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machines si vous avez des étourdissements, des troubles visuels ou des vertiges.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez actuellement ou avez pris récemment d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre), des vitamines ou des remèdes naturels, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains médicaments peuvent accroître le risque d'effets secondaires graves s'ils sont pris en même temps que CAFERGOT\*.

N'utilisez pas CAFERGOT\* si :

- vous prenez l'un des médicaments suivants : érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, ritonavir, nelfinavir, indinavir, delavirdine, kétoconazole, itraconazole ou voriconazole;
- vous recevez un autre médicament antimigraineux qui provoque une constriction des vaisseaux sanguins, comme un triptan (lamotriptan, sumatriptan, rizatriptan, élétriptan, zolmitriptan), ou d'autres médicaments contenant des alcaloïdes de l'ergot de seigle, comme la dihydroergotamine.

De plus, la nicotine (notamment dans les produits du tabac), les  $\beta$ -bloquants (comme le propranolol, un médicament utilisé pour prévenir la migraine et traiter l'hypertension artérielle), les contraceptifs qui contiennent des œstrogènes, la caféine (consommée en quantités excessives) et le jus de pamplemousse peuvent interagir avec CAFERGOT\*.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez à la lettre les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la posologie recommandée.

### Posologie habituelle :

Votre médecin vous expliquera en détail comment prendre CAFERGOT\*.

CAFERGOT\* ne devrait servir qu'à traiter les crises migraineuses aiguës et ne doit pas être utilisé pour les prévenir.

Au premier signe d'une crise migraineuse, prenez 2 comprimés CAFERGOT\* avec de l'eau. Cette dose est généralement suffisante pour mettre fin à la crise. Si cette dernière persiste, vous pouvez prendre 1 autre comprimé toutes les demi-heures, jusqu'à concurrence de 6 comprimés par jour.

Selon votre réponse au traitement, votre médecin pourrait vous

suggérer de prendre une dose plus faible ou plus élevée lors de la prochaine crise.

Ne prenez pas plus de 6 comprimés par jour.

Ne prenez pas plus de 10 comprimés par semaine.

Ne prenez pas d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle ni d'autres agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> pour soulager votre migraine pendant votre traitement par CAFERGOT\* (voir la section **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament** pour plus d'information).

Si votre migraine ne s'atténue pas en dépit d'une utilisation de CAFERGOT\* conforme à la prescription de votre médecin, communiquez avec ce dernier ou le service d'urgence d'un hôpital de votre région.

**Il ne faut pas donner CAFERGOT\* à un enfant de moins de 18 ans.**

**Pendant combien de temps faut-il prendre CAFERGOT\*?**

Ne prenez pas CAFERGOT\* plus souvent que ce qui vous a été prescrit, car cela pourrait accroître les risques d'effets secondaires graves, comme l'ergotisme (constriction importante des vaisseaux sanguins) et une fibrose (épaississement de la membrane qui tapisse la cavité thoracique et la cavité abdominale) (voir la section **Effets secondaires et mesures à prendre**).

**Surdose :**

Si vous prenez accidentellement une dose trop élevée de CAFERGOT\*, communiquez immédiatement avec un médecin ou un pharmacien, ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus proche en apportant votre ordonnance, le reste de vos comprimés ou votre flacon de comprimés.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, CAFERGOT\* peut causer des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Les autres effets secondaires associés à CAFERGOT\* comprennent notamment les étourdissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, une élévation de la tension artérielle, ainsi qu'un ralentissement ou une accélération du rythme cardiaque (battements du cœur).

Les effets secondaires suivants, de fréquence inconnue, ont également été signalés avec CAFERGOT\* : somnolence, mal de tête après la prise du médicament, troubles visuels.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires vous incommode gravement, **dites-le à votre médecin.**

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire; enflure du visage ou d'autres parties du corps, respiration sifflante ou difficulté à respirer.			√
	Ergotisme, notamment engourdissements ou fourmillements dans les doigts et les orteils, froideur ou pâleur des pieds et des mains pouvant mener à la coloration bleue (signe possible d'une perte de circulation).			√
	Diverses modifications fibreuses : essoufflement, toux sèche, douleur à la poitrine ou au bas du dos et difficulté à uriner ou douleur à la miction.		√	
Très rare	Ischémie : essoufflement inexplicable, serrement ou douleur à la poitrine, battements cardiaques irréguliers, toux persistante, troubles de la vue, de l'élocution ou de l'usage des bras ou des jambes, confusion ou			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
altération de l'état de conscience.			

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de CAFERGOT\*, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Veillez jeter tout médicament périmé ou non utilisé.

Conservez les comprimés CAFERGOT\* à une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Novartis Pharma Canada inc.,

au : 1-800-363-8883.

Veillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet de votre état.

Ce dépliant a été rédigé par :  
Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval QC H9S 1A9

Dernière révision : le 26 novembre 2012

<sup>Pr</sup>CAFERGOT\* est une marque déposée.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

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

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

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

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