

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cafergot 1 mg/100 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 1 mg de ergotamina, tartrato y 100 mg de cafeína.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos redondos, planos, moteados, de color blanco-amarillento con manchas aisladas de pigmento y bordes biselados. Con ranura y marcados con “XL” por una cara y lisos por la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en partes iguales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura.

4.2. Posología y forma de administración

Cafergot debe administrarse cuando aparecen los primeros síntomas de un ataque.

Posología

Adultos:

Cuando se utiliza Cafergot comprimidos por primera vez, se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos. Si no se obtiene mejoría pasada media hora, se debe administrar un comprimido adicional; esto debe repetirse a intervalos de media hora sin sobrepasar la dosis diaria máxima recomendada.

Para los siguientes ataques, la dosis inicial puede aumentarse a 3 comprimidos, dependiendo de la dosis total requerida en ataques previos. Si persiste el dolor, pueden tomarse dosis adicionales de 1 comprimido a intervalos de media hora hasta alcanzar la dosis máxima recomendada (6 comprimidos).

El uso de dosis superiores a las recomendadas puede dar lugar a la aparición de vasoespasmos. Asimismo, el uso prolongado puede dar lugar a cambios fibróticos en la pleura, peritoneo y válvulas cardiacas (ver sección 4.4).

Si se requiere un medicamento antimigraña complementario, debe evitarse el uso de cualquier preparación que contenga ergotamina, dihidroergotamina o sumatriptán u otros antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina (5HT₁), ver secciones 4.3 y 4.5.

Existe una considerable variación entre individuos en la sensibilidad de los pacientes a la ergotamina. Por lo tanto, se debe tener cuidado en la selección de la dosis terapéutica óptima para un paciente individual para que no dé lugar a efectos no deseados, ya sean agudos o sean crónicos. No deben administrarse dosis superiores a las máximas recomendadas y el tratamiento con ergotamina no deberá administrarse a intervalos inferiores a 4 días.

Dosis máxima diaria:

Adultos: 6 mg de ergotamina tartrato = 6 comprimidos

Dosis máxima semanal:

Adultos: 10 mg de ergotamina tartrato = 10 comprimidos

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Cafergot no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cafergot en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Cafergot no se recomienda para los pacientes mayores de 65 años.

No se han realizado estudios en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Insuficiencia renal

Cafergot está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Cafergot está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, especialmente los pacientes con colestasis, deberán monitorizarse adecuadamente (ver sección 4.4).

Forma de administración

Solo indicado para administración oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Trastornos circulatorios periféricos, p.ej. síndrome de Raynaud, hipertiroidismo, enfermedad vascular obliterante, cardiopatía isquémica, hipertensión mal controlada, estado de sepsis, shock.
- Insuficiencia hepática o renal severa.
- Arteritis temporal.
- Migraña hemipléjica o basilar.
- Tratamiento concomitante con antibióticos macrólidos, antirretrovirales inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa, antifúngicos azólicos (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- Tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores (incluyendo alcaloides del cornezuelo del centeno, sumatriptán, y otros agonistas del receptor 5HT₁) (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6 “Embarazo y lactancia”)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cafergot está sólo indicado para el tratamiento de los ataques agudos de migraña y no como tratamiento preventivo.

Debe evitarse el uso continuado de Cafergot o su uso a dosis superiores a las recomendadas, ya que con dosis elevadas puede producirse vasoespasmo y con el uso continuado cambios fibróticos, en particular de la pleura y del retroperitoneo y más raramente de las válvulas cardíacas, fibrosis cardíaca, pulmonar y pleural y ergotismo (entre ellos, casos severos de síntomas de constricción de los vasos sanguíneos periféricos) con posible desenlace mortal.

Se recomienda precaución en pacientes con anemia.

Los pacientes con trastornos hereditarios raros, como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa

Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento..

Ergotamina puede provocar isquemia miocárdica o en casos raros, infarto, debido a sus propiedades vasoconstrictoras, incluso en pacientes sin historia previa conocida de enfermedades coronarias.

Se deberá informar a los pacientes que están siendo tratados con Cafergot, de las dosis máximas permitidas y de los síntomas sugerentes de vasoespasmo: hipoestesia, parestesias (p.ej. entumecimiento, hormigueo) en los dedos de manos y pies, cefaleas y síntomas de isquemia miocárdica (p.ej. dolor precordial).

Deberá advertirse a los pacientes de que si aparecen los síntomas señalados arriba, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente y consultar al médico.

Se controlará adecuadamente a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, especialmente los pacientes con un cuadro de tipo colestático (ver sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”).

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésicos para el tratamiento de cefaleas puede empeorar esta situación clínica. Si esto sucede o se sospecha, debe ser valorado por un médico e interrumpir el tratamiento. Se tendrá en cuenta el posible diagnóstico de cefalea por abuso de estos fármacos en aquellos pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias, incluso a pesar de (o debido a) un uso regular de fármacos para el tratamiento de cefaleas.

Uso en ancianos:

Por el contenido de ergotamina se recomienda precaución en pacientes geriátricos, ya que son más propensos a sufrir enfermedad vascular periférica oclusiva y, por tanto, a padecer los efectos adversos de la vasoconstricción periférica que los adultos jóvenes. El riesgo de isquemia cardíaca también es mayor en estos pacientes.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se evitará el uso concomitante de inhibidores de la isoenzima 3 A 4 citocromo P450 (CYP3A) como antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, claritromicina), tetraciclina, VIH, inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa (p.ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, delavirdina, saquinavir, atazanavir y efavirenz) o antifúngicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) y Cafergot (ver sección 4.3 Contraindicaciones) ya que puede provocar un aumento de la exposición a ergotamina y por tanto de su toxicidad pudiendo aparecer cuadros de vasoespasmo e isquemia de las extremidades, de las arterias coronarias o accidentes cerebrovasculares. No se conocen interacciones farmacocinéticas que impliquen otros isoenzimas del citocromo P450.

Se han descrito algunos casos de reacciones vasoespásticas en pacientes tratados concomitantemente con preparados que contienen ergotamina y propranolol. Betabloqueantes (propranolol, oxprenolol): ergotismo; se han observado varios casos de espasmo arterial con isquemia de las extremidades (adición de efectos vasculares). Una mayor supervisión clínica, sobre todo durante las primeras semanas de la combinación.

Se evitará el uso concomitante de agentes vasoconstrictores incluyendo otros preparados que contienen alcaloides del cornezuelo del centeno, sumatriptán, otros agonistas del receptor 5HT₁ y nicotina (p.ej. fumar en exceso) ya que puede aumentar el riesgo de vasoconstricción (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Se ha observado un mayor riesgo de vasoespasmo con triptanos tales como almotriptán, fovatriptan, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán y eletriptán). Un mayor riesgo de hipertensión arterial, coronaria.

Interacciones observadas resultantes en un uso concomitante no recomendado

Cualquier posible aumento de la concentración plasmática de la cafeína debido a la interacción con otro(s) fármaco(s) puede traducirse en un aumento en la absorción de ergotamina. La cafeína sufre un extenso metabolismo por el CYP1A2 y los fármacos que mejoran o reducen la actividad de la enzima pueden modular el aclaramiento metabólico de la cafeína. Las fluoroquinolonas, mexiletina, fluvoxamina y los

anticonceptivos orales pueden aumentar la exposición plasmática de la cafeína. Las interacciones de la cafeína con simpaticomiméticos puede conducir a un aumento de la presión arterial.

Inhibidores del CYP3A4 moderados / débiles

Los inhibidores del CYP3A4 moderados o débiles, tales como cimetidina, fluvoxamina, zumo de pomelo, quinupristina/dalfopristina y zileuton, también pueden aumentar la exposición a la ergotamina y se requiere precaución para su uso concomitante.

Inhibidores de la recaptación de serotonina

El uso concomitante de ergotamina con inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej., amitriptilina), incluidos los agentes selectivos (p. ej. Sertralina) puede conducir al síndrome serotoninérgico y deben utilizarse con precaución.

Inductores del CYP3A4

Los fármacos (p.ej., nevirapina, rifampicina) que inducen el CYP3A4 pueden conducir a una disminución de la acción farmacológica de la ergotamina.

Otras interacciones farmacológicas

Quinupristina-dalfopristina (combinación): ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático de los alcaloides del cornezuelo de centeno).

Esteripentol: ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático de los alcaloides del cornezuelo de centeno).

No se recomienda para las combinaciones:

Alcaloides del cornezuelo de centeno dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, pergolida, lisurida): riesgo de vasoconstricción y/o crisis hipertensiva.

Simpaticomiméticos alfa (vía oral y/o nasal) (etilefrina, midodrina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, sinefrina, tetrisolina, tuaminoheptano, timazolina): riesgo de vasoconstricción y/o crisis hipertensivas.

Simpaticomiméticos indirectos (excepto fenilpropanolamina) (efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina): riesgo de vasoconstricción y/o crisis de hipertensión.

Combinaciones que requieren precauciones de uso:

La toma con reboxetina puede causar el aumento de la hipertensión.

Interacciones ligadas a la cafeína

No se recomienda la combinación.

Enoxacina (fluoroquinolonas): gran aumento en las concentraciones de cafeína en el organismo que podría conllevar excitación y alucinaciones (reducción del metabolismo hepático de la cafeína).

Combinaciones que requieren consideración:

Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina): gran aumento en las concentraciones de cafeína en el organismo que podría conllevar excitación y alucinaciones (reducción del metabolismo hepático de la cafeína).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Cafergot está contraindicado durante el embarazo debido a que la ergotamina tiene efectos oxitócicos y vasoconstrictores sobre la placenta y el cordón umbilical.

En un estudio de la función reproductora y un estudio peri/posnatal en ratas hembras, se observó un aumento del número de muertes fetales y/o mortalidad peri/posnatal después de la administración por vía oral de ergotamina/cafeína (1:100). A dosis orales altas, la ergotamina indujo retraso fetal en animales de experimentación. La observación se ha atribuido a la reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario.

Lactancia

La ergotamina se excreta en leche materna y puede causar vómitos, diarrea, pulso débil y presión arterial lábil en los niños. Por tanto, Cafergot está contraindicado en madres lactantes.

Fertilidad

En ratas macho que recibieron la combinación de ergotamina y cafeína por vía oral (1:100), no se alteró la fertilidad (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe tenerse en cuenta que algunos síntomas, como somnolencia, mareos y debilidad, causados por la propia crisis migrañosa, pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas..

4.8. Reacciones adversas

Los siguientes efectos adversos se han derivado de la experiencia post-comercialización con Cafergot a través de informes de casos espontáneos y casos de la literatura. Debido a que estos efectos son notificados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, que se clasifica, por tanto, como No conocida. Las frecuencias en la tabla que figura a continuación son una guía general de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos al fármaco se enumeran según el sistema de clasificación de órganos en MedDRA.

Sistema de clasificación de órganos	Efectos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Raros: Efectos de hipersensibilidad (tales como: erupciones en la piel, edema facial, prurito, urticaria, disnea)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo Poco frecuentes: Parestesia (hormigueo) en los dedos de manos y pies, hipoestesia (adormecimiento) No conocidos: Dolor de cabeza inducido por fármacos, un dolor de cabeza intenso con disfunciones autonómicas ocurre dentro de las 24-48 horas tras la retirada de la ergotamina y puede continuar por 72 horas o más. El dolor de cabeza también es un síntoma reconocido de la abstinencia de cafeína.
Trastornos del oído y del laberinto	Raros: Vértigo

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes: cianosis Raros: bradicardia, taquicardia Muy raros: isquemia miocárdica, infarto de miocardio No conocidos: fibrosis endocárdica*
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: vasoconstricción periférica Raros: aumento de la presión arterial Muy raros: gangrena Si se observan signos de espasmos vasculares, deberá interrumpirse la administración de Cafergot e instaurarse un tratamiento con un vasodilatador periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raros: disnea No conocidos: fibrosis pleural*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas y vómitos (no relacionados con la migraña), dolor abdominal Poco frecuentes: diarrea No conocidos: fibrosis retroperitoneal*, úlcera rectal***, úlcera anal***
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Raros: erupción, edema facial, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: dolor en las extremidades, debilidad en las extremidades Raros: mialgia, espasmos musculares
Investigaciones	Raros: ausencia de pulso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Raros: ergotismo (vasoconstricción intensa arterial que produce signos y síntomas de enfermedad vascular periférica en las extremidades o en otros tejidos (vasoespasma renal o cerebral)

- Se ha descrito la aparición de cefaleas inducidas por el fármaco durante el tratamiento prolongado e ininterrumpido con Cafergot (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es/

4.9. Sobredosis

Síntomas: náuseas, vómitos, somnolencia, confusión, taquicardia, mareo, depresión respiratoria, hipotensión, convulsión, shock, coma, síntomas y complicaciones del ergotismo.

El ergotismo se define como una vasoconstricción arterial intensa, produce signos y síntomas de isquemia vascular de las extremidades tales como entumecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades, cianosis, ausencia de pulso. Si se dejan sin tratar las situaciones anteriormente descritas, puede llevar a la aparición de gangrena. Además, el ergotismo también puede producir signos y síntomas de isquemia vascular de otros tejidos tales como el tejido renal o vasospasmo cerebral. La mayoría de casos de ergotismo están asociados con intoxicación crónica y/o sobredosis.

Tratamiento: En caso de ingestión de fármaco se recomienda la administración de carbón activado. Si la

ingesta es muy reciente puede considerarse el lavado gástrico. El tratamiento debe ser sintomático. En el caso de reacciones vasoespásticas severas, se recomienda la administración i.v. de un vasodilatador periférico como nitroprusiato, fentolamina o dihidralazina, aplicación local de calor en la zona afectada y cuidados para prevenir daño tisular. En el caso de constricción coronaria, deberá iniciarse un tratamiento apropiado como nitroglicerina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antimigrañosos código ATC: N02C A52

Mecanismo de acción

La ergotamina aborta los ataques de migraña con o sin aura por su acción vasotónica específica sobre las arterias craneales distendidas. La cafeína acelera y aumenta la absorción entérica de la ergotamina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ergotamina

Absorción

Estudios realizados con ergotamina marcada con tritio indican que el 62% de una dosis oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan 2 horas después de la ingestión. La biodisponibilidad absoluta de fármaco inalterado es, aproximadamente, del 2% cuando se administra por vía oral y del 5% cuando se administra por vía rectal.

Distribución

La unión a proteínas es del 98%.

Biotransformación

La ergotamina se metaboliza extensamente en el hígado principalmente por el citocromo 3A4. Se ha sugerido que los efectos terapéuticos del fármaco son en parte debidos a los metabolitos activos.

Eliminación

El fármaco original y sus metabolitos se excretan principalmente por la bilis. La eliminación del plasma es bifásica, con semividas de 2,7 y 21 horas, respectivamente. El aclaramiento plasmático es de 0,68 l/h/kg.

Cafeína

Absorción

Después de la administración oral, la cafeína es rápida y casi completamente absorbida por el tracto gastrointestinal, las concentraciones máximas obtenidas tras administraciones orales de entre 5 a 8 mg/kg variaron entre 8 y 10 mg/l y se alcanzaron en un intervalo de tiempo de 30- 75 minutos.

La absorción de la cafeína es rápida y prácticamente completa y se metaboliza en gran proporción.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de la cafeína es del 35%. La cafeína se distribuye de manera relativamente uniforme en todos los tejidos del cuerpo, incluidos el líquido cefalorraquídeo, la leche materna, la saliva y el semen. El volumen de distribución es aproximadamente de 0,7 l/kg. La cafeína atraviesa la barrera placentaria.

Biotransformación

La cafeína se metaboliza en gran medida por el CYP1A2 a paraxantina. La paraxantina se metaboliza a uracilo y derivados del ácido úrico por desmetilación e hidroxilación. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 3,5 horas.

Eliminación

Los metabolitos se excretan principalmente en la orina. El aclaramiento de la cafeína se incrementa por fumar, el aclaramiento plasmático fue de 155ml/kg/h en fumadores comparado con 94 ml/kg/h en no fumadores (1,6 veces menor).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ergotamina / Cafeína

Toxicidad de dosis única

La combinación ergotamina / cafeína (1:100) ha sido administrada vía inyección intravenosa a ratones, ratas y conejos. Tras administración oral única de la combinación ergotamina / cafeína (1:100) a ratones, los signos clínicos observados incluyeron excitación motora, piloerección, somnolencia, decúbito lateral y respiración acelerada.

No se han realizado estudios de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, con combinaciones de ergotamina / cafeína.

Ergotamina o Cafeína

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y potencial carcinogénico de ergotamina o cafeína.

Toxicidad reproductiva

Ergotamina

En estudios experimentales con animales, administrados con dosis orales altas de ergotamina, se observó toxicidad en el desarrollo (por ejemplo, disminución del peso corporal fetal, incidencia de edema subcutáneo, retraso en la osificación del esqueleto y/o malformaciones, y aumento de la mortalidad pre y post natal). Esta observación se ha atribuido a la reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario resultante de la vasoconstricción prolongada de los vasos uterinos y/o al aumento del tono miométrico inducido por la ergotamina. También se han notificado abortos y muertes fetales en animales no experimentales (ovejas y vacas), asociados con signos de ergotismo en las madres después de la administración de ergotamina en la mitad del embarazo.

Cafeína

En estudios con animales se determinó que la cafeína era teratogénica solo a dosis muy altas.

Ergotamina/cafeína

Los datos de los estudios no clínicos convencionales de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, realizados con la combinación ergotamina/cafeína (1:100), no muestran riesgos especiales para los seres humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Óxido de hierro amarillo (E172), ácido tartárico, estearato magnésico, talco, almidón de maíz, celulosa microcristalina.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio/PVC/PVDC. Cada blíster contiene 10 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

17.558

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10-06-1954/ 30-11-2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)