

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAFERGOT 1 mg/100 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Ergotamin tartarat	1 mg
Kafein	100 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sarımsı, yuvarlak, bir yüzde bölme çentiği bulunan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Önerilen tedaviye (non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve/veya triptanlar) yanıt vermeyen üst derece migren ataklarının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

CAFERGOT profilaktik olarak kullanılmamalıdır. Ergotamin migren ataklarında monoterapi olarak tavsiye edilmektedir ve triptanlar ile kombine edilmemelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Genellikle tavsiye edilen doz migren prodromları oluşur oluşmaz 1-2 mg (1-2 tablet) CAFERGOT'tur.

Eğer semptomlar ilacın uygulanmasından sonra tekrarlanıyorsa, iki doz arasında en az 2-3 saat beklenerek 24 saat içinde ikinci doz verilebilir.

Günlük kullanım 4 mg (4 tablet) ergotamin tartaratı aşmamalıdır.

Hastaların bir ayda kaç ilaç aldıklarını saymaları tavsiye edilir. Hastaların idame tedavisini ayarlayabilmek için hasta 3 aydan fazla süre boyunca haftada 2 kezden fazla tedavi gerektiriyorsa, gözden geçirilmelidir.

Uygulama şekli:

Tabletler bir miktar su ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: CAFERGOT şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu ve özellikle de kolestazi olan hastalar uygun şekilde izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Pediyatrik popülasyon: 12 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Ergotaminin çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu yaş grubunda CAFERGOT kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: 65 yaş üstü hastalarda CAFERGOT güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bu yaş grubunda kullanımı tavsiye edilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Ergot alkaloidlerine, kafeine veya bölüm 6.1'deki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Hastayı anjiyospastik reaksiyonlara yatkın hale getiren hastalıklar: Koroner yetmezlik (özellikle stabil olmayan anjina veya koroner spastik anjina), şiddetli enfeksiyon durumlarında, şok, obliteratif koroner arter hastalığı, Raynaud's fenomeni gibi periferik vasküler hastalıklar, hipertroidizm, geçici iskemik atak veya serebral bozukluk geçmişi olan veya zor kontrol edilen hipertansiyon hastalarında,
- Temporal arterit,
- Hemiplejik veya baziler migren,
- Şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliğinde,
- Gebelik ve laktasyon döneminde,
- Triptanlar, makrolid sınıfı antibiyotikler (spiramisin hariç), ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri, efavirenz, azol grubu antifungaller, triklabendazol, kinupristin/dalfopristin kombinasyonu, stiripentol, diltiazem, boceprevir, telaprevir, kobisistat ve ombistavir/parateprevir kombinasyonu ile birlikte kullanımı (Bkz. Bölüm 4.5.).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

CAFERGOT'un 12 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalarda kullanımı önerilmez.

CAFERGOT, yalnızca akut migren ataklarının tedavisinde endikedir, atakları önlemede endike değildir.

CAFERGOT devamlı, uzun dönem idame tedavisi olarak kullanılmamalıdır.

Kısa aralıklarla tekrarlanan uygulama (Bkz. Bölüm 4.2.) özel izlem gerektirmektedir: yetersiz kardiyovasküler toleransı gösteren herhangi bir klinik belirtinin ortaya çıkması durumunda tedavi hemen sonlandırılmalıdır.

CAFERGOT ile tedavi edilmekte olan hastalar, izin verilen en yüksek dozlar ve doz aşımını haber veren ilk belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir.

Bunlar;

- ekstremitelerde iskemik ve trofik epizodlar, pareteziler (uyuşma, karıncalanma), ağrı veya vazokonstriksiyon normal dozlarda oluşsa dahi araştırılmalıdır,
- migrenle ilişkisi olmayan bulantı ve kusma,
- miyokard iskemisi belirtileri (prekordiyal ağrı gibi). Bu doz aşımı semptomları ortaya çıkar çıkmaz, ilacın kullanımına derhal son verilmeli ve doktora danışılmalıdır.

CAFERGOT'un uzun süreli veya aşırı kullanımı aşağıdakilere yol açabileceğinden kontrendikedir:

- fibrozis (özellikle plevral veya retroperitoneal). Nadir kalp kapakçığı fibrozisi vakaları bildirilmiştir;
- ergotizm, potansiyel olarak ölümcül olabilen periferik kan damarı vazokonstrüksiyonu semptomlarını da içerir;
- bağımlılık;
- tedaviyi geçici olarak bırakmayı gerektiren kronik günlük baş ağrıları;
- tedavinin bırakılması üzerine 24 ila 48 saat içinde meydana gelen ve muhtemelen 72 saat veya daha uzun süre devam eden bulantı, kusma gibi otonomik bozuklukların eşlik edebileceği baş ağrılarının şiddetlenmesi;

Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu ve özellikle de hepatik kolestazi olan hastalar uygun şekilde izlenmelidir.

Sporcular, bu tıbbi ürünün doping maddeleri listesine dahil edilen ergotamin içerdiği gerçeğine dikkat etmelidir.

Bu tıbbi ürünün, dopaminerjik ergot alkaloidleri, alfa sempatomimetikleri (oral ve/veya nazal olarak kullanılan), indirekt etkili sempatomimetikler, krizotinib, idelalisib veya enoksasin ile eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5.).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendikasyona neden olması beklenen etkileşimler

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri

CAFERGOT'un, makrolid sınıfı antibiyotikler (örn., troleandomisin, eritromisin, klaritromisin), HIV proteaz ya da revers transkriptaz inhibitörleri (örn., ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdin), azol sınıfı antifungal ilaçlar (örn., ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol) gibi sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimini inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanılmasından; ergotamine maruziyetin artmasına ve ergot toksisitesine (ekstremitelerde ve diğer dokularda vazospazm ve iskemi) yol açabilmeleri nedeniyle kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Vazokonstriktörler

Ergot alkaloidleri, sumatriptan ve diğer 5HT₁ reseptör agonistleri dahil vazokonstriktör ilaçların veya nikotinin (örn., çok fazla sigara içilmesi) ve sempatomimetiklerin CAFERGOT ile birlikte kullanılmasından, vazokonstriksiyonun şiddetlenme olasılığı nedeniyle kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

Eş zamanlı kullanılmasının önerilmemesine neden olan, gözlemlenen etkileşimler

Bir veya daha fazla tıbbi ürünle etkileşime girme nedeniyle oluşan plazma kafein konsantrasyonlarındaki olası artış, ergotamin emiliminde bir artışa neden olabilir. Kafein önemli ölçüde CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve enzim aktivitesini artıran veya azaltan tıbbi ürünler kafeinin metabolik klirensini etkileyebilir. Florokinolonlar, meksiletin, fluvoksamin ve oral kontraseptifler plazmaya kafeinin maruziyetini artırabilir. Sempatomimetikler ve kafein arasındaki etkileşimler kan basıncında artışa neden olabilir.

Göz önünde bulundurulması gereken, gözlemlenen etkileşimler

Beta-blokerler:

Ergotamin ve propranolol içeren tıbbi ürünlerle birlikte tedavi edilen hastalarda birkaç vazospastik reaksiyon vakası bildirilmiştir.

Göz önünde bulundurulması gereken, beklenen etkileşimler

Orta/zayıf CYP3A4 inhibitörleri:

Simetidin, klotrimazol, flukonazol, greyfurt suyu, kinupristin / dalfopristin ve ziloton gibi orta ila zayıf CYP3A4 inhibitörleri ergotamine maruz kalmayı artırabilir ve birlikte kullanıldıklarında dikkatli olunması gerekebilir.

Serotonin geri alım inhibitörleri:

Ergotamin ve serotonin geri alım inhibitörlerinin (örneğin; amitriptilin), seçici ajanlar (örneğin; sertralin) da dahil olmak üzere, eşzamanlı kullanımı, serotonin sendromuna neden olabilir ve dikkatli kullanılmayı gerektirir.

CYP3A4 indükleyicileri:

CYP3A4-indükleyici tıbbi ürünler (örneğin; nevirapin, rifampisin), ergotaminin farmakolojik aktivitesinde bir azalmaya neden olabilir.

Bilinmeyen etkileşimler:

Diğer sitokrom P450 izoenzimlerini içeren farmakokinetik etkileşimler bilinmemektedir.

Ergotamin ile ilgili etkileşimler

Kontrendike olan kombinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.3.)

Triptanlar (almotriptan, fovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan, eletriptan): Hipertansiyon riski, koroner arter vazokonstriksiyonu. Triptanın kesilmesi ile alkaloid uygulaması arasında 24 saatlik bir aralık bırakılmalıdır.

Makrolidler (spiramisin hariç): Ekstremitelerde nekroz olma ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidlerin karaciğer eliminasyonunda azalma).

Proteaz inhibitörleri (örneğin; amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir): Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu).

Ters transkriptaz inhibitörleri (delavirdin, efavirenz): Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu).

Vorikonazol: Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu).

Kinupristin-dalfopristin (kombinasyon halinde): Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu).

Stiripentol: Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu).

Diltiazem: Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu).

Fenilpropanolamin: Vazokonstriksiyon ve/veya hipertansiyon atağı riski.

Triklabendazol: Ekstremitelerde nekroz ihtimali ile ergotizm (ergot alkaloidin hepatik metabolizmasının inhibisyonu). Tedavinin kesilmesi ile ergotamin tedavisine başlanması arasında 24 saatlik bir aralık verilmelidir, bu durumun tersi de geçerlidir.

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar (Bkz. Bölüm 4.4.)

Dopaminerjik ergot alkaloidleri (bromokriptin, kabergolin, pergolid, lisurid): Vazokonstriksiyon ve/veya hipertansiyon atağı riski.

Alfa semptomimetikler (oral ve/veya burun yolu) (etilefrin, midodrin, nafazolin, oksimetazolin, fenilefrin, sinefrin, tetrisolin, tuaminoheptan, timazolin): Vazokonstriksiyon ve/veya hipertansiyon atağı riski.

Dolaylı semptomimetikler (fenilpropanolamin hariç) (efedrin, fenilefrin, psödoefedrin): Vazokonstriksiyon ve/veya hipertansiyon atağı riski.

Kullanım önlemleri gerektiren kombinasyonlar

Beta blokerler (propranolol, oksprenolol): Ergotizm; Ekstremitelerde iskemi ile birlikte görülen bazı arteriyal spazm vakaları gözlemlenmiştir (kümülatif vasküler etkiler). Özellikle kombinasyon tedavisinin ilk haftaları boyunca yüksek klinik izleme gereklidir.

Kafeine ilişkin etkileşim

Önerilmeyen kombinasyonlar

Enoksasin: Hepatik metabolizmada bir azalmaya bağlı uyarılma ve halüsinasyonlara neden olabilen, plazma kafein konsantrasyonlarında artış.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar

Siprofloksasin, norfloksasin: Hepatik metabolizmada bir azalmaya bağlı uyarılma ve halüsinasyonlara neden olabilen, plazma kafein konsantrasyonlarında artış.

Meksiletin: Hepatik metabolizmasının meksiletin tarafından inhibisyonu nedeniyle plazma kafein konsantrasyonlarında artış.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadır.

Gebelik dönemi

CAFERGOT gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Hayvan çalışmalarında, ergotamin tartarat ile yapılan testlerde teratojenik etki ortaya çıkmıştır. Bu etkiler, utero-plasental kan akışında bir azalmaya bağlı olabilir (Bkz. Bölüm 5.3.).

Gebelik sırasında ergotamin tartarat kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Ergotaminin plasenta ve göbek bağı üzerindeki oksitosik ve vazokonstriktör etkileri nedeniyle CAFERGOT gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

CAFERGOT'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde ergotamin anne sütü alan çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde anne sütüne geçmektedir. Bebeklerde kusma, ishal, zayıf nabız ve kan basıncında instabilite gibi etkilere yol açabilir. Bu nedenle CAFERGOT, emziren annelerde kontrendikedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Oral ergotamin ve kafeinin kombinasyon terapisi (1:100) verilen erkek sıçanlardaki bir üreme performansı çalışmasında fertilitenin etkilenmediği görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki üreme yeteneği üzerine kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesini de içeren sersemlik hali tedavinin advers etkileri olarak bildirilmiştir. Araç ya da makine kullanımı gibi belirli bir seviyede beceri gerektiren görevleri yerine getiren hastalarda dikkatli olunması önerilir. Baş dönmesi veya diğer merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları geçiren hastalar araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, CAFERGOT, ile yapılan klinik araştırmalara ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak belirlenmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiye derecesine göre sıralanmıştır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (deri döküntüsü, yüzde ödem, kaşıntı, ürtiker, dispne gibi reaksiyonlar)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali

Yaygın olmayan: El ve ayak parmaklarında parestezi, hipoestezi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Bağımlılık, kronik günlük baş ağrıları, tedavinin bırakılması üzerine baş ağrılarının şiddetlenmesi^a

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Siyanoz

Seyrek: Bradikardi, taşikardi

Çok seyrek: Miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü

Bilinmiyor: Kalp kapakçığı fibrozisi^d

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Periferik vazokonstriksiyon^b

Seyrek: Kan basıncında artış

Çok seyrek: Gangren

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Plevral fibrozis^d

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı ve kusma (migrene bağlı olmayan), karın ağrısı

Yaygın olmayan: İshal

Bilinmiyor: Retroperitoneal fibrozis^d

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı, ekstremitelerde güçsüzlük

Seyrek: Miyalji

Araştırmalar

Çok seyrek: Nabız yokluğu

Yaralanma ve zehirlenme

Seyrek: Ergotizm^c

^a CAFERGOT'un uzun süreli veya aşırı kullanımı, bağımlılığa ve ayrıca kronik günlük baş ağrılarının başlangıcına yol açabilir. Tedavinin kesilmesi üzerine 24-48 saat içinde baş ağrısı şiddetlenebilir ve 72 saat veya daha uzun süre devam edebilir; bu baş ağrılarında bulantı ve kusma gibi otonomik bozukluklar eşlik edebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

^b Vazospazm belirtileri görülürse, CAFERGOT verilmesi durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.9.).

^c Ergotamin dozuna bağlı olarak yoğun arteriyel vazokonstriksiyon (ergotizm) meydana gelebilir. Bu ekstremitelerde veya diğer dokulardaki (renal veya serebral vazospazm gibi) vasküler iskeminin belirtilerine ve semptomlarına yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.9.).

^d Uzun süreli veya aşırı kullanım fibroza (özellikle plevral veya retroperitoneal fibrozise) neden olabilir. Nadiren kardiyak kapak fibrozu vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4.).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Ergotizm, ekstremitelerde veya diğer dokularda (renal veya serebral vazospazmlar gibi) iskemi bulguları ve belirtileri üreten yoğun arteriyel vazokonstriksiyon olarak tanımlanır. Tedavi uygulanmadığı takdirde kangrene neden olabilir. Çoğu ergotizm vakası, kronik zehirlenme ve/veya aşırı doz ve/veya etkileşim ile ilişkilidir.

Semptomlar:

Karın ağrısı, kafa karışıklığı, denge kaybı, mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, hipotansiyona bağlı taşikardi veya bradikardi, solunum bozuklukları, baş dönmesi, parestezi, iskemi, kangren, nöbet, şok, koma, aynı zamanda ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma, ağrı gibi vasküler iskemi semptomları, siyanoz ve nabız yokluğu. Nadir vakalarda, hastalarda miyokardiyal enfarktüs görülmüştür.

Tedavi:

Akut zehirlenme durumunda gastrik boşalma ve semptomatik tedavi, yakın kardiyovasküler izleme ile birlikte hastane ortamında sağlanmalıdır. Aktif kömürü uygulaması, ergotamin tartaratin gastrik geçişini azaltabilir. Vasküler ergotizm onaylanırsa hastane ortamında acil tedavi sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antimigren preparatları/Ergot Alkoloidleri
ATC kodu: N02CA52

Ergotamin vasküler düz kas üzerinde tonik bir etkiye sahiptir ve özellikle dış karotis ağında arteriyel monoaminerjik reseptörler (NA ve HT) için özel bir çekime sahiptir. Ergotamin, alfa-adrenerjik ve 5-HT reseptörlerini stimüle ederek vazokonstriksiyona neden olabilir. Birkaç alt serotoninerjik reseptör türü için orta ila yüksek afiniteye sahip olmakla birlikte, migren üzerindeki yararlı etkisi esas olarak 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörlerindeki agonist etkisine bağlıdır.

Kafein ergotaminin bağırsak emilimini artırır (aşağıya bakınız). Ayrıca, 100 mg'dan yüksek dozda kafein ek bir analjezik etki gösterebilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ergotamin

Emilim:

Ergotamin, oral uygulamayı takiben hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına, uygulamadan 1,5 - 2 saat sonra ulaşılır.

Trityumla [³H] işaretlenmiş ergotamin kullanılarak yapılan çalışmalar, oral dozun % 62'sinin gastrointestinal kanaldan emildiğini göstermektedir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır.

Bir veya daha fazla tıbbi ürünle etkileşime girme sonucu ortaya çıkabilecek plazma kafein konsantrasyonlarında olası bir artış, ergotamin emiliminde bir artışa neden olabilir. Kafein önemli ölçüde CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve enzim aktivitesini arttıran veya azaltan tıbbi ürünler kafeinin metabolik klirensini etkileyebilir.

Dağılım:

Ağız yoluyla biyoyararlanımı % 62 ± 3'tür. Tıbbi ürün dokuya yüksek afinite gösterir. Ergotaminin proteinlere bağlanma oranı yaklaşık % 98'dir. Ana ilacın mutlak biyoyararlanımı, oral uygulamayı takiben yaklaşık % 2 ve rektal uygulamayı takiben yaklaşık % 5'tir.

Biyotransformasyon:

Ergotamin, karaciğerde geniş kapsamlı olarak metabolize edilir ve CYP3A4 enzim sisteminin bir substratıdır. Ergotaminin terapötik etkilerinin kısmen, aktif metabolitlerine bağlı olduğu öne sürülmüştür.

Eliminasyon:

Ana ilaç ve metabolitler esas olarak safra ile atılır. Plazma eliminasyonu, sırasıyla 2.7 ve 21 saatlik alfa ve beta yarı ömürleri ile iki aşamada gerçekleşir.

İdrarda eliminasyon düşüktür (% 4,3 ± 0,4). İlaç öncelikli olarak safra yolu ve dışkı yollarıyla atılır.

Kafeinin eklenmesi kana atılımı hızlandırır ve gastrik emilimi % 44 oranında artırır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili bir veri yoktur.

Kafein

Emilim:

Oral uygulamayı takiben, kafein gastrointestinal kanaldan hızla ve neredeyse tamamen absorbe edilir ve 175 mg oral uygulama sonrasında ulaşılan maksimum konsantrasyonlar 5 ile 10 mcg/ml arasındadır. Uygulama sonrası 15 ila 120 dakika arasında maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım:

Kafein, plazma proteinine % 35 oranında bağlanır. Vücuttaki kafeinin doku dağılımı, beyin-omurilik sıvısı, anne sütü, tükürük ve sperm de dahil olmak üzere nispeten aynıdır. Dağılım hacmi yaklaşık 0,7 l/kg'dır. Kafein, plasental bariyeri geçer.

Biyotransformasyon:

Kafein çoğunlukla CYP1A2 tarafından paraksantinine metabolize edilir. Paraksantin, demetilasyon ve hidrosilasyon yoluyla sırayla urasil ve ürik asit türevlerine metabolize olur. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3,5 saattir.

Eliminasyon:

Metabolitler ağırlıklı olarak idrarla atılır. Sigara ile kafein klirensi artar.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili bir veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksisitesi

Ergotamin + kafein (1:100) kombinasyonu sıçanlarda ve tavşanlarda herhangi bir teratojenik potansiyel sergilememiştir. Maternotoksik oral ergotamin dozlarında, test edilen hayvanlarda gelişimsel toksisite (örneğin; fetal ağırlığın azalması, iskeletin geç kemikleşmesi veya prenatal mortalitenin artması) gözlenmiştir.

Bu gözlem uterustaki damarların uzamış vazokonstriksiyon ve/veya ergotamin kaynaklı artmış uterus tonusunun neden olduğu utero-plasental kan akışında azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar sırasında kafeinin ancak çok yüksek dozlarda teratojenik etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Mutajenite

Kombinasyon tedavisi olarak ergotamin ve kafein için mutajenite çalışmaları yapılmamıştır. *In vivo* modeller önemli bir genotoksik etki göstermemiştir.

Çeşitli genetik toksisite çalışmalarının genel sonuçları, kafeinin, insanlarla ilgili maruz kalma seviyelerinde hiçbir genotoksik potansiyele sahip olmadığını göstermektedir.

Karsinojenite

Ergotamin veya ergotamin/kafein kombinasyonlarının kanserojen potansiyelini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Rodentler üzerinde yapılan çalışmalar, kafeinin herhangi bir kanserojen etkisini göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tartarik asit

Magnezyum stearat

Talk

Mısır nişastası, modifiye edilmiş

Mikrokristalin selüloz

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

CAFERGOT, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CAFERGOT, ısı ile kapatılmış lak ile kaplı alüminyum folyo ve PVC ve PVDC iki kat filminden oluşan blister ambalajlarda 30 adet tablet olarak sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Assos İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0 216 612 91 91

Faks: 0 216 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

232/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-