



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 mai 2017

*ergotamine (tartrate de), Caféine anhydre*

### GYNERGENE CAFEINE, comprimé

B/20 (CIP : 34009 304 678 7 9)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Code ATC	<b>N02CA52 (alcaloïde de l'ergot)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<b>« Traitement en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans). »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 15 mai 1991 Rectificatif le 04/11/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 N Système nerveux N02 Analgésiques N02C Antimigraineux N02CA Alcaloïdes de l'ergot de seigle N02CA52 Ergotamine en association

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 mai 2012, la Commission a considéré que le SMR de GYNERGENE CAFEINE était modéré dans l'indication de son AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« Traitement en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans). »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/12/2009 au 31/03/2016).

► L'ANSM a procédé à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité. Le 28 janvier 2014, la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé précise :

« Le CRPV de Grenoble, chargé de l'évaluation des données de sécurité, a mis en évidence deux cas de fibrose (une rétropéritonéale, une pleurale), un cas d'hypertension pulmonaire et un cas de polyvalvulopathie (dans une association avec Médiator®, Isoméride® et fluoxétine). Le CRPV de Grenoble a conclu à un risque potentiel lié davantage à un usage prolongé qu'à la dose, et ce, malgré l'indication dans la crise de migraine qui correspond à un traitement ponctuel. Le GTNPA [*Groupe de Travail « Médicaments de Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie*] a conclu à un rapport bénéfice/risque positif pour Gynergène caféiné®, mais recommande de l'utiliser en 2ème voire 3ème ligne pour les patients non soulagés par les AINS et ne répondant pas aux triptans. [...]

La Commission émet un avis favorable à l'unanimité des votants sur la modification des RCP et le passage en 3ème intention de Gynergène caféiné®. »

► Les modifications de RCP ont alors été réalisées (Cf. annexe). Elles concernent l'utilisation de ce médicament qui doit être effectuée en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans).

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), GYNERGENE CAFEINE a fait l'objet d'environ 16 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique<sup>1,2</sup>

Il est recommandé l'instauration d'un traitement prophylactique de la migraine en fonction de la fréquence et de l'intensité des crises, et aussi dès lors qu'un handicap familial, social et professionnel est présent.

L'instauration d'un traitement de fond est également recommandée pour éviter un abus médicamenteux des traitements de crise (défini comme une utilisation depuis 3 mois, 6 à 8 prises de traitement de crise par mois et cela même en cas d'efficacité).

Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique est lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap..), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements concomitants, grossesse...)

Il est recommandé de débiter en monothérapie, à dose progressivement croissante.

Aucune molécule n'a démontré de supériorité d'efficacité par rapport aux autres. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique est lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap..), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements concomitants, grossesse...).

Les molécules dont l'efficacité est démontrée ayant une AMM sont les bêta-bloquants (propranolol, métoprolol) et le topiramate. Ils sont à utiliser en 1ère intention. La flunarizine, l'oxétorone et le pizotifène sont des traitements de seconde intention.

<sup>1</sup> Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspect cliniques et économiques. Recommandations de l'ANAES. octobre 2002.

<sup>2</sup> Giraud G. Recommandations thérapeutiques dans la migraine de l'adulte et de l'enfant.2005. EMC-Neurologie. Ed. Elsevier :223–231

En cas d'échec du traitement prophylactique, deux possibilités peuvent être envisagées : soit la posologie peut être augmentée, en l'absence d'effets indésirables ; soit un autre traitement de fond peut être proposé. L'association de 2 traitements de fond à plus faible dose peut être envisagée dans le but de réduire les effets indésirables de chaque molécule, après les avoir testés séparément.

Des thérapeutiques non médicamenteuses (relaxation, rétrocontrôle) peuvent également être envisagées dans certains cas en fonction du profil psychologique du patient.

GYNERGENE CAFEINE est un traitement de crise de la migraine lorsque les autres thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées. Sa place est limitée dans la stratégie thérapeutique. Le choix de la spécialité dans l'arsenal thérapeutique étant lié aux caractéristiques des crises (durée, fréquence, handicap...), du traitement (effets indésirables) et du patient (pathologie et traitements associés, grossesse, traitements antérieurs...), GYNERGENE CAFEINE peut représenter une alternative pour certains patients.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 mai 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de recours dont la place est limitée.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GYNERGENE CAFEINE reste modéré dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

**▀ Taux de remboursement proposé : 30 %**

**▀ Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 06 ANNEXE

Libellé précédent (mars 2009)	Nouveau libellé suite au : - Rectificatif du 4/11/2015
<p><b>COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tartrate d'ergotamine ..... 1,00 mg</li> <li>• Caféine anhydre ..... 100,00 mg</li> <li>• Acide tartrique ..... 0,21 mg</li> <li>• Talc ..... 5,75 mg</li> <li>• Stéarate de magnésium ..... 0,25 mg</li> <li>• Amidon de maïs pré-gélatinisé (Starch 1500) ..... 19,00 mg</li> <li>• Cellulose microcristalline (Avicel PH 102) ..... 102,29 mg</li> <li>• Oxyde de fer jaune ..... 1,50 mg</li> <li>•</li> <li>• Pour un comprimé de 230 mg.</li> </ul>	<p><b>COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tartrate d'ergotamine ..... 1,00 mg</li> <li>• Caféine anhydre ..... 100,00 mg</li> <li>• Acide tartrique ..... 0,21 mg</li> <li>• Talc ..... 5,75 mg</li> <li>• Stéarate de magnésium ..... 0,25 mg</li> <li>• Amidon de maïs pré-gélatinisé (Starch 1500) ..... 19,00 mg</li> <li>• Cellulose microcristalline (Avicel PH 102) ..... 102,29 mg</li> <li>• Oxyde de fer jaune ..... 1,50 mg</li> <li>•</li> <li>• Pour un comprimé de 230 mg.</li> </ul> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b></p> <p>Traitement de la crise de migraine.</p>	<p><b>INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b></p> <p>Traitement en dernière intention de la crise de migraine en cas d'échec caractérisé des traitements recommandés (anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou triptans).</p>
<p><b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b></p>	<p><b>POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b></p> <p>Le comprimé d'ergotamine ne doit pas être utilisé en prophylaxie. Il est recommandé d'utiliser l'ergotamine en monothérapie dans le traitement de la crise de migraine et de ne pas l'utiliser de façon concomitante avec les triptans.</p>

### Posologie

#### **Adultes :**

La dose usuelle recommandée est de deux comprimés (soit 2 mg de tartrate d'ergotamine), dès les prodromes de la crise.  
Si la douleur persiste après une demi-heure, cette administration peut être renouvelée.  
Toutefois, la dose maximum par jour ne doit en aucun cas dépasser six comprimés, soit 6 mg de tartrate d'ergotamine.  
Il est instamment recommandé de ne pas dépasser, pour une semaine, l'équivalent de dix comprimés de Gynergnène caféiné.

#### **Enfants :**

La posologie usuelle est la moitié de celle de l'adulte. Toutefois, le Gynergnène caféiné est déconseillé avant l'âge de 10 ans.

### Posologie

#### **Adultes :**

La dose usuelle recommandée est de ~~deux comprimés (soit 2 mg de tartrate d'ergotamine)~~ **1 à 2 mg de tartrate d'ergotamine (soit 1 à 2 comprimés)**, dès les prodromes de la crise.  
~~Si la douleur persiste après une demi-heure, cette administration peut être renouvelée. Si les symptômes réapparaissent après la prise du médicament, une deuxième prise est possible dans les 24 heures suivantes à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 à 3 heures entre les 2 prises.~~  
~~Toutefois, la dose maximum par jour ne doit en aucun cas dépasser six comprimés, soit 6 mg de tartrate d'ergotamine.~~ **Toutefois, la dose maximale par jour ne doit en aucun cas dépasser 4 mg de tartrate d'ergotamine (soit 4 comprimés)**.  
Il est recommandé de comptabiliser le nombre de jours avec prise de traitement par mois. Le traitement devra être reconsidéré si le patient a besoin de plus de 2 jours de traitement par semaine depuis plus de trois mois en vue de la prescription d'un traitement de fond. ~~Il est instamment recommandé de ne pas dépasser, pour une semaine, l'équivalent de dix comprimés de Gynergnène caféiné.~~

#### **Enfants (de moins de 12 ans) :**

~~Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'ergotamine chez les enfants. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée. La posologie usuelle est la moitié de celle de l'adulte. Toutefois, le Gynergnène caféiné est déconseillé avant l'âge de 10 ans.~~

#### **Patient âgé (de plus de 65 ans) :**

La sécurité et l'efficacité de l'ergotamine n'ont pas été évaluées chez le patient âgé de plus de 65 ans. De ce fait, son utilisation dans cette classe d'âge n'est pas recommandée.

### **MISES EN GARGE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Le Gynergnène caféiné est déconseillé avant l'âge de 10 ans.

Gynergnène caféiné ne doit en aucun cas être administré en traitement de fond, continu et prolongé.

L'administration répétée à court intervalle (voir rubrique 4.2) nécessite une surveillance particulière ; l'apparition éventuelle de signes cliniques faisant suspecter une mauvaise tolérance vasculaire impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les patients traités doivent être informés des doses maximales à ne pas dépasser et des premiers symptômes de surdosage :

- accidents ischémiques et trophiques des extrémités : survenue de paresthésies (engourdissements, fourmillements), de phénomènes douloureux ou de vasoconstriction, même à doses usuelles doit attirer l'attention,

### **MISES EN GARGE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

~~Le Gynergnène caféiné~~ **GYNERGENE CAFEINE** est déconseillé avant l'âge de ~~10 ans~~ **12 ans et après 65 ans.**

~~Gynergnène caféiné~~ **GYNERGENE CAFEINE** ne doit en aucun cas être administré en traitement de fond, continu et prolongé.

L'administration répétée à court intervalle (voir rubrique 4.2) nécessite une surveillance particulière ; l'apparition éventuelle de signes cliniques faisant suspecter une mauvaise tolérance vasculaire impose l'arrêt immédiat du traitement.

Les patients traités doivent être informés des doses maximales à ne pas dépasser et des premiers symptômes ~~ded'un~~ surdosage :

- accidents ischémiques et trophiques des extrémités : survenue de paresthésies (engourdissements, fourmillements), de phénomènes douloureux ou de vasoconstriction, même à doses usuelles doit attirer l'attention,
- nausées et vomissements sans rapport avec la migraine,

<ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées et vomissements sans rapport avec la migraine,</li> <li>• symptômes d'ischémie myocardique (précordialgies).</li> </ul> <p>Dès l'apparition de symptômes de surdosage, le traitement doit être interrompu et le patient doit aussitôt consulter son médecin.</p> <p>Une utilisation prolongée ou excessive doit être évitée car pouvant entraîner :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un vasospasme,</li> <li>• une fibrose (notamment pleurale ou rétropéritonéale). Des rares cas de fibroses de valves cardiaques ont été rapportés.</li> </ul> <p>L'utilisation excessive d'un traitement antimigraineux peut entraîner l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes nécessitant une interruption transitoire du traitement.</p> <p>L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de l'ergotamine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.</p> <p>La prise concomitante de ce médicament avec : alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide, lisuride), sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (etilephrine, midodrine, naphazoline, oxymetazoline, phényléphrine, synéphrine, tetryzoline, tuaminoheptane, tymazoline), sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) (éphédrine, phényléphrine, pseudoéphédrine), enoxacine est déconseillée (voir rubrique 4.5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptômes d'ischémie myocardique (précordialgies).</li> </ul> <p>Dès l'apparition de symptômes de surdosage, le traitement doit être interrompu et le patient doit aussitôt consulter son médecin.</p> <p>Une utilisation prolongée ou excessive doit être évitée car pouvant entraîner :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un vasospasme,</li> <li>• une fibrose (notamment pleurale ou rétropéritonéale). Des rares cas de fibroses de valves cardiaques ont été rapportés.</li> </ul> <p>L'utilisation excessive d'un traitement antimigraineux peut entraîner l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes nécessitant une interruption transitoire du traitement.</p> <p>L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de l'ergotamine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.</p> <p>La prise concomitante de ce médicament avec: alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, pergolide, lisuride), sympathomimétiques alpha (voies orale et/ou nasale) (etilephrine, midodrine, naphazoline, oxymetazoline, phényléphrine, synéphrine, tetryzoline, tuaminoheptane, tymazoline), sympathomimétiques indirects (sauf phénylpropanolamine) (éphédrine, phényléphrine, pseudoéphédrine), enoxacine est déconseillée (voir rubrique 4.5)</p>
<p><b>SURDOSAGE</b></p> <p>L'ergotisme est défini comme une vasoconstriction artérielle intense produisant des signes et symptômes d'ischémie des extrémités ou d'autres tissus (comme vasospasmes rénaux ou cérébraux). En cas de non traitement une gangrène est possible. La plupart des cas d'ergotisme sont associés à une intoxication chronique et/ou un surdosage et/ou une interaction.</p> <p><b>Symptômes (ergotisme)</b></p> <p>Douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, tachycardie ou bradycardie associées à une hypotension, troubles respiratoires, vertiges, paresthésies, ischémie, douleurs des extrémités, gangrène, convulsion, choc, coma.</p> <p><b>Traitement</b></p> <p>En cas d'intoxication aiguë, une évacuation digestive par lavage gastrique et un traitement symptomatique doivent être envisagés en milieu hospitalier, sous surveillance cardiovasculaire étroite. L'administration de charbon actif peut diminuer le passage digestif du tartrate d'ergotamine.</p> <p>En cas de confirmation d'ergotisme vasculaire, un traitement d'urgence doit être administré en milieu hospitalier. Il consiste généralement en une perfusion d'héparine associée à un vasodilatateur, et éventuellement aux corticoïdes.</p>	<p><b>SURDOSAGE</b></p> <p>L'ergotisme est défini comme une vasoconstriction artérielle intense produisant des signes et symptômes d'ischémie des extrémités ou d'autres tissus (comme vasospasmes rénaux ou cérébraux). En cas de non traitement une gangrène est possible. La plupart des cas d'ergotisme sont associés à une intoxication chronique et/ou un surdosage et/ou une interaction.</p> <p><b>Symptômes (ergotisme)</b></p> <p>Douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, tachycardie ou bradycardie associées à une hypotension, troubles respiratoires, vertiges, paresthésies, ischémie, douleurs des extrémités, gangrène, convulsion, choc, coma.</p> <p><b>Traitement</b></p> <p>En cas d'intoxication aiguë, une évacuation digestive par lavage gastrique et un traitement symptomatique doivent être envisagés en milieu hospitalier, sous surveillance cardiovasculaire étroite. L'administration de charbon actif peut diminuer le passage digestif <del>du tartrate d'ergotamine</del> de la dihydroergotamine.</p> <p>En cas de confirmation d'ergotisme vasculaire, un traitement d'urgence doit être administré en milieu hospitalier. Il consiste généralement en une perfusion d'héparine associée à un vasodilatateur, et éventuellement aux corticoïdes.</p>