

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CAFEINE STEROP 25mg/2ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une ampoule de 2 ml contient 25 mg de caféine.
1 ml de solution contient 12,5 mg de caféine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution aqueuse, claire et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Ne pas injecter par voie intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale ou intrapéritonéale.

Posologie

Traitement à instaurer sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans une unité de soins intensifs néonataux disposant du matériel adapté pour la surveillance et le contrôle des patients.

Le schéma posologique recommandé chez les enfants n'ayant pas été précédemment traités est :

- **Dose de charge** : 5 à 10 mg/kg de caféine par voie intraveineuse lente.
- **Dose d'entretien** : à partir de 24 h après la dose de charge : 2,5 mg/kg de poids corporel de caféine en perfusion intraveineuse lente de 10 minutes toutes les 24 heures.

Une seconde dose de charge de 5 à 10 mg/kg maximum peut être administrée 24 heures plus tard aux enfants prématurés présentant une réponse clinique insuffisante après la dose de charge recommandée.

Par voie intraveineuse, la caféine devra être administrée par perfusion. La caféine peut être utilisée soit pure, soit diluée dans des solutions stériles pour perfusion telles que du glucose 50 mg/ml (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou du gluconate de calcium 100 mg/ml (10 %) immédiatement après avoir été retirée de l'ampoule (voir rubrique 6.6).

Durée du traitement

La durée du traitement sera estimée individuellement, selon le jugement clinique et en fonction de la réponse au traitement, de la persistance d'épisodes d'apnée malgré le traitement ou d'autres

éléments cliniques. Il est recommandé d'arrêter l'administration de caféine après une période de 5 ou 7 jours sans épisode d'apnée significatif.

Il convient de continuer à surveiller le patient pendant encore environ une semaine après l'arrêt du traitement.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la caféine ou à des dérivés xanthiques.
- Voie intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale ou intrapéritonéale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'apnée du nouveau-né prématuré est un diagnostic d'exclusion. Les autres causes d'apnée (par ex. troubles du système nerveux central, pneumopathie primaire, anémie, septicémie, troubles métaboliques, anomalies cardiovasculaires ou apnée obstructive) doivent être exclues ou correctement traitées avant d'utiliser la Caféine Sterop.

Chez les nouveau-nés dont la mère a consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement, la mesure initiale des concentrations plasmatiques de caféine devra être réalisée avant l'instauration du traitement par la caféine, puisque la caféine traverse facilement le placenta et se retrouve dans la circulation fœtale.

La caféine étant excrétée dans le lait maternel, les mères allaitant leur nouveau-né traité par la caféine ne doivent pas consommer d'aliments ou de boissons contenant de la caféine ou prendre des médicaments à base de caféine (voir rubrique 4.6).

La caféinémie initiale des nouveau-nés précédemment traités par la théophylline devra être mesurée avant traitement car les prématurés métabolisent la théophylline en caféine.

Administer la caféine avec prudence chez les nouveau-nés souffrant :

- de troubles épileptiques, car la caféine est un stimulant du système nerveux central et des crises d'épilepsie ont été rapportées lors de surdosage par la caféine.
- de maladie cardiovasculaire connue, car la caféine augmente la fréquence cardiaque, le débit du ventricule gauche et le débit systolique.
- de troubles du rythme inhabituels sur le tracé cardiotocographique (CTG) avant la naissance du nouveau-né car la caféine entraînerait des tachyarythmies chez les personnes prédisposées, se traduisant par une simple tachycardie sinusale chez les nouveau-nés.
- de reflux gastro-œsophagien, car ce traitement peut aggraver cette pathologie du fait de son effet relaxant au niveau de la jonction œsophago-gastrique.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique du nouveau-né prématuré traité, la caféine sera administrée avec prudence en adaptant la posologie et en réduisant la dose d'entretien journalière pour éviter tout risque accru d'accumulation et donc toute toxicité.

La caféine peut entraîner des besoins accrus en énergie et en alimentation au cours du traitement.

Entérocolite nécrosante

L'entérocolite nécrosante est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les prématurés. Une association possible entre l'utilisation de méthylxanthines et le développement d'une entérocolite nécrosante a été rapportée. Toutefois, aucune relation de cause à effet entre l'utilisation de caféine ou d'autres méthylxanthines et l'entérocolite nécrosante n'a été établie.

Comme pour tous les prématurés, les nouveau-nés traités par la caféine devront faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes évocateurs d'une entérococolite nécrosante (voir rubrique 4.8).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La caféine et la théophylline ne seront pas utilisées de façon concomitante car une conversion entre ces deux substances survient chez les nouveau-nés prématurés.

Il existe peu de données sur les interactions de la caféine avec d'autres substances actives chez les prématurés. Malgré cela, des doses de caféine plus faibles peuvent s'avérer nécessaires en cas d'administration concomitante de substances actives connues pour diminuer l'élimination de la caféine chez l'adulte (par ex. cimétidine, kétoconazole, fluconazole, terbinafine); des doses de caféine plus élevées peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de substances actives augmentant l'élimination de la caféine (par ex. phénobarbital et phénytoïne). En cas de doute sur d'éventuelles interactions, les concentrations plasmatiques de caféine devront être mesurées.

L'utilisation concomitante de caféine et de doxapram pourrait potentialiser les effets stimulants sur le système cardiorespiratoire et le système nerveux central. Si une utilisation concomitante est indiquée, il conviendra de surveiller étroitement le rythme cardiaque et la pression artérielle. Toute utilisation concomitante avec un agent stimulant du système nerveux central pouvant potentialiser les effets neurotoxiques de la caféine, nécessite une surveillance clinique du patient.

La caféine diminue les effets sédatifs et anxiolytiques des benzodiazépines (par ex. diazepam, lorazepam). Pour cette raison, la caféine doit être prise seulement en quantités modérées en concomitance avec les benzodiazépines pour ne pas en neutraliser l'efficacité.

Interaction avec les quinolones (ciprofloxacine, enoxacine, norfloxacine, acide pipémidique) : l'enoxacine augmente fortement la demi-vie d'élimination de la caféine et en diminue fortement la clearance. L'acide pipémidique interagit dans une moindre mesure et la ciprofloxacine et la norfloxacine encore moins.

La prolifération bactérienne dans l'intestin étant associée au développement d'une entérococolite nécrosante, l'administration concomitante de caféine avec des médicaments inhibant la sécrétion acide gastrique (inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine ou inhibiteurs de la pompe à proton) peut en théorie augmenter le risque d'entérococolite nécrosante (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Allaitement

La caféine est excrétée dans le lait maternel et traverse facilement le placenta pour se retrouver dans la circulation fœtale. Les mères qui allaitent des nouveau-nés traités par la caféine ne doivent pas consommer d'aliments ou de boissons contenant de la caféine ou prendre des médicaments à base de caféine.

Chez les nouveau-nés dont la mère a consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement, la mesure initiale des concentrations plasmatiques de caféine devra être réalisée avant l'instauration du traitement par la caféine (voir rubrique 4.4).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables probables sont :

- stimulation du système nerveux central (SNC) telle qu'irritabilité, agitation et énervement
- effets cardiaques tels que tachycardie, hypertension et augmentation du débit systolique.

Ces effets sont liés à la dose et peuvent nécessiter une mesure des concentrations plasmatiques en caféine ainsi qu'une réduction de la posologie.

Les effets indésirables décrits dans la littérature sont :

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité.	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie, hyperglycémie, retard de croissance staturopondérale, intolérance à l'alimentation.	Indéterminée
Affections du système nerveux	Irritabilité, énervement, agitation, lésion cérébrale*, convulsions*.	Indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie, également associée à une augmentation du débit ventriculaire gauche et du volume systolique.	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Régurgitations, augmentation de l'aspiration gastrique, entéocolite nécrosante**.	Indéterminée
Investigations	Augmentation du débit urinaire, augmentation du sodium et calcium urinaires, diminution du taux d'hémoglobine et du taux de thyroxine***.	Indéterminée

* Effets secondaires rapportés plus fréquemment dans le groupe placebo.

**Une association possible entre l'utilisation de méthylxanthines et le développement d'une entéocolite nécrosante a été rapportée. Toutefois, aucune relation de cause à effet entre l'utilisation de caféine ou d'autres méthylxanthines et l'entéocolite nécrosante n'a été établie.

Comme pour tous les prématurés, les nouveau-nés traités par la caféine devront être surveillés étroitement à la recherche de signes évocateurs d'une entéocolite nécrosante (voir rubrique 4.4).

*** La caféine peut entraîner la suppression de la synthèse de l'érythropoïétine et par conséquent la diminution de la concentration d'hémoglobine en cas de traitement prolongé.

Une diminution transitoire de thyroxine (T4) a été rapportée chez des nouveau-nés au début du traitement, cette diminution disparaît au cours du traitement d'entretien.

D'après les données disponibles, il n'y a pas d'effets indésirables à long terme du traitement néonatal par la caféine sur le développement neurologique, le développement staturo-pondéral ou sur les systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal ou endocrinien. La caféine ne semble pas aggraver l'hypoxie cérébrale ou toute lésion en résultant, bien qu'il soit impossible d'exclure cette possibilité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les

professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles.
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Des données publiées ont montré que des signes toxiques d'un surdosage apparaissaient à partir de 15 mg/l et un risque léthal à partir de 80 mg/l.

Symptômes

Chez les nouveau-nés prématurés : hyperglycémie, hypokaliémie, tremblements fins des extrémités, agitation, hypertonie, opisthotonos, mouvements tonico-cloniques, crises épileptiques, tachypnée, tachycardie, vomissements, irritation gastrique, hémorragie gastro-intestinale, pyrexie, énervement, augmentation de l'urée sanguine et du nombre de globules blancs, mouvements involontaires de la mâchoire et des lèvres.

Un cas de surdosage en caféine ayant entraîné des complications (hémorragie intraventriculaire et séquelles neurologiques à long terme) a été rapporté.

Aucun décès associé à un surdosage en caféine n'a été rapporté chez des nouveau-nés prématurés.

Traitement

Traitement symptomatique et de soutien : réanimation en milieu spécialisé.

Il convient de surveiller les concentrations plasmatiques de potassium et de glucose et de corriger toute hypokaliémie et hyperglycémie.

Il a été démontré que les concentrations plasmatiques de caféine diminuaient après une exsanguino-transfusion.

Les convulsions peuvent être traitées par administration intraveineuse d'anticonvulsivants (diazépam ou un barbiturique tel que pentobarbital sodique ou phénobarbital).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : dérivés de la xanthine

Code ATC : N06BC01

Mécanisme d'action

La caféine est structurellement liée aux méthylxanthines théophylline et théobromine.

La plupart de ses effets ont été attribués à l'antagonisme des récepteurs de l'adénosine, sous-types A1 et A2A, démontré dans des analyses déterminant la liaison aux récepteurs et observé à des concentrations proches de celles obtenues pour un effet thérapeutique dans cette indication.

Effets pharmacodynamiques

La principale action de la caféine est la stimulation du Système Nerveux Central et des centres respiratoires. Ceci constitue la base de l'effet de la caféine en cas d'apnée du nouveau-né prématuré; plusieurs mécanismes d'action ont été proposés :

- stimulation du centre respiratoire,
- augmentation de la ventilation par minute,
- diminution du seuil d'hypercapnie,
- augmentation de la réponse à l'hypercapnie,
- augmentation du tonus des muscles squelettiques,

- diminution de la fatigue diaphragmatique,
- augmentation du taux métabolique,
- augmentation de la consommation d'oxygène.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude récente conclut à une équivalence d'efficacité entre la caféine et la théophylline pour le traitement de l'apnée du nouveau-né prématuré, avec un avantage pour la caféine car elle présente moins de risques toxiques que la théophylline.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La caféine est rapidement distribuée dans le cerveau après administration. Les concentrations de caféine dans le liquide céphalorachidien des nouveau-nés prématurés sont similaires à leurs concentrations plasmatiques. Le volume moyen de distribution (Vd) de la caféine chez les nouveau-nés (0,8-0,9 l/kg) est légèrement supérieur à celui des adultes (0,6 l/kg). Les données relatives à la liaison aux protéines plasmatiques ne sont pas disponibles pour les nouveau-nés ou les enfants. Chez les adultes, la liaison moyenne aux protéines plasmatiques rapportée est d'environ 36 %.

La caféine est excrétée dans le lait maternel et traverse aisément le placenta pour se retrouver dans la circulation fœtale.

Biotransformation

Le métabolisme de la caféine est très limité chez les prématurés en raison de l'immatunité de leurs systèmes enzymatiques hépatiques et la substance active est en majorité excrétée dans les urines. Le cytochrome hépatique P450 1A2 (CYP1A2) est impliqué dans la biotransformation de la caféine chez les personnes plus âgées.

Une interconversion entre la caféine et la théophylline a été rapportée chez les nouveau-nés ; les taux de caféine représentent environ 25 % des taux de théophylline après l'administration de théophylline et environ 3 à 8 % de la caféine administrée serait en principe convertie en théophylline.

Une étude a montré que la biodisponibilité de la caféine par voie orogastrique était tout à fait comparable à celle obtenue par voie intraveineuse chez le grand prématuré (de moins de 30 semaines).

Élimination

Chez les jeunes enfants, l'élimination de la caféine est beaucoup plus lente que chez les adultes en raison de l'immatunité de la fonction hépatique et/ou rénale. La demi-vie de la caféine est considérablement augmentée chez le nouveau-né prématuré (de 65 à 144 h) par rapport à l'adulte (4,8 heures). Chez les nouveau-nés, la clairance de la caféine se fait presque entièrement par voie rénale. La demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) et la fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines (Ae) de la caféine chez les nouveau-nés sont inversement proportionnelles à l'âge gestationnel/semaines d'aménorrhée. Chez les nouveau-nés, le $t_{1/2}$ est d'environ 3 à 4 jours et l'Ae est d'environ 86 % (dans les 6 jours). À l'âge de 9 mois, le métabolisme de la caféine se rapproche de celui observé chez les adultes ($t_{1/2}$ = 5 heures et Ae = 1 %).

Aucune étude évaluant la pharmacocinétique de la caféine chez les nouveau-nés présentant une insuffisance hépatique ou rénale n'a été menée.

En présence d'une insuffisance rénale importante, compte tenu du risque accru d'accumulation, une dose d'entretien journalière de caféine diminuée devra être administrée et les doses devront reposer

sur les mesures des concentrations sanguines de caféine. Chez les prématurés présentant une hépatite cholestatique, une demi-vie d'élimination prolongée de la caféine, accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques au-dessus de la limite normale de variation, a été démontrée, semblant indiquer qu'une prudence particulière est de mise pour ce qui est de la posologie chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études de toxicité de la caféine en administrations répétées n'ont pas révélé de risque majeur pour l'homme. Cependant des convulsions sont survenues chez les rongeurs à des doses élevées. Aux doses thérapeutiques, certaines modifications du comportement ont été observées chez les rats nouveau-nés, très probablement en raison de l'augmentation de l'expression des récepteurs de l'adénosine persistant jusqu'à l'âge adulte. La caféine s'est révélée dénué d'effets mutagène ou oncogène. Le risque tératogène et les effets sur les capacités de reproduction observés chez l'animal ne sont pas pertinents au regard de l'indication de la caféine chez les nouveau-nés prématurés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium.

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule de 2 ml en verre de type I.

Conditionnées en boîtes de 5, 10 ampoules et 100 ampoules (usage hospitalier).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules. Ne pas utiliser la solution si le liquide n'est pas limpide. Jeter les ampoules contenant des particules visibles.

Cette solution ne contient pas de conservateur antimicrobien et est donc une solution à usage unique. Ne pas conserver de reste de médicament non utilisé pour une administration ultérieure. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

De manière générale, il existe un risque d'irritation ou de nécrose au site d'injection en cas d'administration trop rapide ou d'injection d'un volume trop important. Afin de réduire le risque de thrombophlébites, il est recommandé de changer le site d'injection toutes les 24 heures.

La caféine peut être utilisée soit pure, soit diluée dans des solutions stériles pour perfusion telles que du glucose 50 mg/ml (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou du gluconate de calcium 100 mg/ml (10 %) immédiatement après avoir été retirée de l'ampoule.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRES STEROP SA, avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles - Belgique.

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE367954

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

22/04/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2023

Conditions de prescription et de délivrance : Médicament soumis à prescription médicale.

Date d'approbation : 08/2023