

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CAFEINE STEROP 25mg/2ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul van 2 ml bevat 25 mg cafeïne.

1 ml oplossing bevat 12,5 mg cafeïne.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Waterige, heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de apneu van de premature pasgeborene.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningswijze

Intraveneus gebruik.

Niet toedienen via intramusculair, subcutaan, intrathecaal of intraperitoneaal gebruik.

Dosering

Behandeling in te stellen onder het toezicht van een gespecialiseerde arts in een eenheid intensieve neonatale zorg die over materiaal beschikt aangepast voor de zorg en de controle van de patiënten.

De aanbevolen posologie bij kinderen die voordien niet werden behandeld omvat:

- **Oplaaddosis:** 5 tot 10 mg/kg cafeïne via een trage intraveneuze toediening.
- **Onderhoudsdosis:** vanaf 24 u na de oplaaddosis: 2,5 mg/kg lichaamsgewicht cafeïne in een trage intraveneuze infusie van 10 minuten om de 24 uur.

Een tweede oplaaddosis van maximum 5 tot 10 mg/kg kan 24 uur later toegediend worden aan de premature kinderen die een onvoldoende klinische respons vertonen na de aanbevolen oplaaddosis.

Via intraveneus gebruik zal cafeïne met een infuus toegediend worden. Cafeïne kan ofwel puur gebruikt worden, ofwel verdund in steriele infuusoplossingen zoals glucose 50 mg/ml (5 %), natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of calciumgluconaat 100 mg/ml (10 %), onmiddellijk nadat de cafeïne uit de ampul genomen werd (zie rubriek 6.6).

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling zal individueel geschat worden, volgens het klinisch oordeel en in functie van de respons op de behandeling, van het voortduren van apneuaanvallen ondanks de

behandeling of van andere klinische elementen. Het is aanbevolen geen cafeïne meer toe te dienen na een periode van 5 tot 7 dagen zonder significante apneuaanval.

Het is raadzaam de patiënt te blijven volgen gedurende ongeveer nog een week na de stopzetting van de behandeling.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor cafeïne of voor xanthinederivaten.
- Intramusculair, subcutaan, intrathecaal of intraperitoneaal gebruik.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De apneu van de premature pasgeborene is een uitsluitingsdiagnose. De andere oorzaken van apneu (bijvoorbeeld centraal zenuwstelselstoornissen, primaire pneumopathie, bloedarmoede, bloedvergiftiging, metabolische stoornissen, cardiovasculaire afwijkingen of obstructieve apneu) dienen uitgesloten of correct behandeld te worden vooraleer Cafeïne Sterop te gebruiken.

Bij de pasgeborenen waarvan de moeder grote hoeveelheden cafeïne voor de bevalling geconsumeerd heeft, zal de initiële meting van de cafeïneplasmaconcentraties uitgevoerd moeten worden voor de behandeling met cafeïne, omdat de cafeïne gemakkelijk door de placenta gaat en zich in de foetale bloedsomloop terugvindt.

Aangezien de cafeïne in de moedermelk afgescheiden wordt, dienen de moeders die borstvoeding geven aan hun pasgeborene die met cafeïne behandeld wordt, geen cafeïne bevattende voedsel of dranken te consumeren of medicamenten op basis van cafeïne te nemen (zie rubriek 4.6).

De initiële cafeïnebloedspiegel van de pasgeborenen die voordien met theophylline behandeld werden, zal voor de behandeling gemeten moeten worden want de premature baby's metaboliseren theophylline in cafeïne.

De cafeïne met voorzichtigheid toedienen aan pasgeborenen die lijden aan:

- epileptische stoornissen, want de cafeïne stimuleert het centraal zenuwstelsel en epileptische aanvallen werden gerapporteerd bij een overdosis aan cafeïne.
- gekende cardiovasculaire aandoeningen, want de cafeïne verhoogt de hartfrequentie, het debiet van de linkerhartkamer en het systolisch debiet.
- ongewone ritmestoornissen op het cardiotocografisch tracé (CTG) voor de geboorte van de pasgeborene, want de cafeïne zou tachyarritmieën veroorzaken bij daarvoor gevoelige personen, hetgeen zich uit in een eenvoudige sinusale tachycardie bij de pasgeborenen.
- maag-slokdarmreflux, want deze behandeling kan deze pathologie verergeren omwille van zijn relaxerende werking op het niveau van de maag-slokdarmaansluiting.

In geval van nier- of leverinsufficiëntie van de behandelde premature pasgeborene zal de cafeïne met voorzichtigheid worden toegediend door de posologie aan te passen en door de dagelijkse onderhoudsdosis te verminderen om elk toenemend risico voor accumulatie en dus elke giftigheid te vermijden.

De cafeïne kan toenemende energie- en voedingsbehoeftes in de loop van de behandeling als gevolg hebben.

Necrotiserende enterocolitis

Necrotiserende enterocolitis is een veel voorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij premature neonaten. Er zijn meldingen van een mogelijk verband tussen het gebruik van methylxanthinen en het ontstaan van necrotiserende enterocolitis. Een oorzakelijk verband tussen gebruik van cafeïne of andere methylxanthinen en necrotiserende enterocolitis is echter niet vastgesteld. Net als alle prematuren moeten baby's die met cafeïne worden behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van necrotiserende enterocolitis (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De cafeïne en de theophylline zullen niet gelijktijdig gebruikt worden want een uitwisseling tussen deze twee stoffen komt voor bij de premature pasgeborenen.

Er bestaan weinig gegevens over de interacties van cafeïne met andere werkzame stoffen bij de premature baby's. Desondanks kunnen zwakkere dosissen cafeïne noodzakelijk blijken in geval van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die bekend staan om de vermindering van de uitscheiding van cafeïne bij volwassenen (bij voorbeeld cimetidine, ketoconazole, fluconazole, terbinafine); hogere dosissen cafeïne kunnen noodzakelijk zijn in geval van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die de uitscheiding van cafeïne doen toenemen (bij voorbeeld phenobarbital en phenytoïne). In geval van twijfel over mogelijke interacties zullen de cafeïneplasmaconcentraties gemeten moeten worden.

Het gelijktijdig gebruik van cafeïne en doxapram zou de stimulerende werking op het cardiorespiratoir systeem en op het centraal zenuwstelsel kunnen versterken. Indien een gelijktijdig gebruik aangewezen is, is het raadzaam over het hartritme en de arteriële druk nauwlettend toezicht te houden. Voor elk gelijktijdig gebruik met een stimulerend middel van het centraal zenuwstelsel dat de neurotoxische werking van de cafeïne kan versterken, is het noodzakelijk de patiënt klinisch op te volgen.

De cafeïne vermindert de kalmerende en anxiolytische werking van de benzodiazepines (bij voorbeeld diazepam, lorazepam). Om die reden dient de cafeïne gelijktijdig met de benzodiazepines enkel in matige hoeveelheden te worden genomen teneinde de werking ervan niet te neutraliseren.

Interactie met de quinolones (ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, pipemidinezuur): de enoxacin verhoogt sterk de eliminatiehalfwaardetijd van de cafeïne en vermindert sterk de clearance. De pipemidinezuur heeft een minder hoge interactie en de ciprofloxacin en de norfloxacin nog minder.

Omdat overmatige bacteriegroei in de darm in verband wordt gebracht met de ontwikkeling van necrotiserende enterocolitis, kan gelijktijdige toediening van cafeïne met geneesmiddelen die de afscheiding van maagzuur onderdrukken (antihistamine-H₂-receptorblokkers of protonpompremmers) in theorie de kans op necrotiserende enterocolitis vergroten (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Borstvoeding

De cafeïne wordt in de moedermelk afgescheiden en doordringt gemakkelijk door de placenta om zich in de foetale bloedsomloop terug te vinden. De moeders die borstvoeding geven aan met cafeïne behandelde pasgeborenen dienen geen cafeïne bevattend voedsel of dranken te consumeren of geneesmiddelen op basis van cafeïne te nemen.

Bij de pasgeborenen waarvan de moeder grote hoeveelheden cafeïne voor de bevalling geconsumeerd heeft, zal de initiële meting van de cafeïneplasmaconcentraties uitgevoerd moeten worden voor de behandeling met cafeïne (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De waarschijnlijke bijwerkingen zijn:

- stimulatie van het centraal zenuwstelsel (CZS) zoals prikkelbaarheid, onrust en nervositeit
- hartproblemen zoals tachycardie, hypertensie en verhoging van het systolisch debiet.

Deze werkingen hangen samen met de dosis. Een meting van de cafeïneplasmaconcentraties, evenals een vermindering van de posologie kunnen noodzakelijk zijn.

Bijwerkingen die in de literatuur worden beschreven zijn:

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt bepaald: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties.	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglycemie en hyperglycemie, staturoponderale groeiachterstand, voedingintolerantie.	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Prikkelbaarheid, nervositeit en onrust, hersenletsel*, epileptische aanvallen*.	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie, eveneens gekoppeld aan een verhoging van het debiet van de linkerhartkamer en van het systolisch volume.	Niet bekend
Maagdarmlaesaandoeningen	Regurgitaties, verhoogde maagafzuiging, necrotiserende enterocolitis**.	Niet bekend
Onderzoeken	Verhoogd urinedebiet, vermeerdering van een aantal urinecomponenten (natrium en calcium), verlaging van het hemoglobinegehalte en van het thyroxinegehalte***.	Niet bekend

* Bijwerkingen vaker in de placebo groep gerapporteerd.

**Necrotiserende enterocolitis is een veel voorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij premature neonaten. Er zijn meldingen van een mogelijk verband tussen het gebruik van methylxanthinen en het ontstaan van necrotiserende enterocolitis. Een oorzakelijk verband tussen gebruik van cafeïne of andere methylxanthinen en necrotiserende enterocolitis is echter niet vastgesteld. Net als alle te vroeg geboren baby's moeten baby's die met cafeïne worden behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van necrotiserende enterocolitis (zie rubriek 4.4).

***Cafeïne kan de suppressie van de synthese van de erytropoïetine met zich meebrengen en bijgevolg een vermindering van de hemoglobineconcentratie in geval van een verlengde behandeling.

Een voorlopige vermindering van thyroxine (T4) werd aangegeven bij pasgeborenen in het begin van de behandeling. Deze vermindering verdwijnt in de loop van de onderhoudsbehandeling.

Volgens de beschikbare gegevens genereert de neonatale behandeling met cafeïne geen bijwerkingen op lange termijn op de neurologische ontwikkeling, de staturoponderale ontwikkeling of op de cardiovasculaire, gastrointestinale of endocriene systemen. De cafeïne blijkt de cerebrale hypoxie of enig daaruit voortvloeiend lestel niet te verergeren, alhoewel het onmogelijk is deze mogelijkheid uit te sluiten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Galileelaan 5/03, 1210 Brussel.

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Gepubliceerde gegevens hebben aangetoond dat toxische tekens van een overdosis voorkomen vanaf 15 mg/l en een dodelijk risico vanaf 80 mg/l.

Symptomen

Bij de premature pasgeborenen: hyperglycemie, hypokaliëmie, fijne tremors van de extremiteiten, onrust, hypertonie, opisthotonos, tonicoclonische bewegingen, epileptische aanvallen, tachypnoe, tachycardie, braken, maagirritaties, gastrointestinale bloeding, pyrexie, prikkelbaarheid, verhoging van het bloedureum en van het aantal witte bloedcellen, onbewuste bewegingen van de kaak en lippen.

Eén geval van overdosis cafeïne dat tot complicaties geleid heeft (intraventriculaire bloeding en neurologische gevolgen op lange termijn) werd gerapporteerd.

Geen enkel overlijden gekoppeld aan een overdosis cafeïne werd gerapporteerd bij premature pasgeborenen.

Behandeling

Symptomatische en ondersteunende behandeling: reanimatie in een gespecialiseerd milieu.

Het is raadzaam de plasmaconcentraties van kalium en glucose op te volgen en elke hypokaliëmie en hyperglycemie te verbeteren.

Er werd aangetoond dat de cafeïneplasmaconcentraties verminderden na een exsanguinatie-transfusie.

De convulsies kunnen behandeld worden door een intraveneuze toediening van anticonvulsiva (diazepam of een barbituraat zoals pentobarbitalnatrium of fenobarbital).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: xanthinederivaten.

ATC-code: N06BC01

Werkingsmechanisme

De cafeïne is structureel gekoppeld aan de methylxanthines theophylline en theobromine.

De meeste van zijn werkingen werden toegeschreven aan het antagonisme van de adenosinereceptoren, subtypes A1 en A2A, dat aangetoond werd in analyses die de binding met

receptoren bepalen en dat onderzocht werd op concentraties die nauw liggen bij diegene die een therapeutische werking hebben in deze indicatie.

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste werking van cafeïne is het stimuleren van het Centraal Zenuwstelsel en van de ademcentra. Dit vormt de basis van de werking van cafeïne in geval van apneu van de premature pasgeborene; verschillende werkingsmechanismen werden voorgesteld:

- stimulatie van het ademcentrum,
- verhoging van de ventilatie per minuut,
- verlaging van de hypercapniedrempel,
- verhoging van de respons aan hypercapnie,
- verhoging van de tonus van de skeletspieren,
- verlaging van de diafragmatische vermoeidheid,
- verhoging van het metabolisch niveau,
- verhoging van het zuurstofverbruik.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een recente studie heeft geconcludeerd dat er een gelijkheid van prestaties bestaat tussen cafeïne en theophylline voor de behandeling van apneu bij de premature pasgeborene, met een voordeel voor de cafeïne omdat het minder toxische risico's vertoont dan theophylline.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na de toediening wordt de cafeïne snel in de hersenen verdeeld. De cafeïneconcentraties in de cerebrospinale vloeistof van de premature pasgeborenen zijn gelijkaardig aan hun plasmaconcentraties. Het gemiddeld distributievolume (Vd) van de cafeïne bij de pasgeborenen (0,8-0,9 l/kg) ligt lichtjes hoger dan bij de volwassenen (0,6 l/kg). De gegevens over de plasma-eiwitbinding bij pasgeborenen of kinderen zijn niet beschikbaar. Bij de volwassenen ligt de aangegeven gemiddelde plasma-eiwitbinding rond 36%.

De cafeïne wordt in de moedermelk afgescheiden en dringt gemakkelijk door de placenta om zich in de foetale bloedsomloop terug te vinden.

Biotransformatie

Het metabolisme van de cafeïne is zeer beperkt bij de premature baby's omwille van de immaturiteit van het leverenzymstelsel en de werkzame stof wordt grotendeels afgescheiden in de urines. De levercytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is betrokken bij de biotransformatie van de cafeïne bij de oudere personen.

Een uitwisseling tussen de cafeïne en de theophylline werd gerapporteerd bij de pasgeborenen; de cafeïneniveaus geven ongeveer 25 % van de theophyllineniveaus weer na de toediening van theophylline en ongeveer 3 tot 8 % van de toegediende cafeïne zou in principe omgezet worden in theophylline.

Een studie heeft aangetoond dat de biobeschikbaarheid van de cafeïne via een orogastrische toediening volkomen vergelijkbaar was met de biobeschikbaarheid die bekomen werd via een intraveneuze toediening bij de zeer vroeg premature baby (van minder dan 30 weken).

Uitscheiding

Bij de jonge kinderen wordt de cafeïne veel trager uitgescheiden dan bij de volwassenen omwille van de immaturiteit van de leverfunctie en/of nierfunctie. De halfwaardetijd van de cafeïne ligt bij de premature pasgeborene aanzienlijk hoger (van 65 tot 144 u) ten opzichte van de volwassene (4,8 uur). Bij de pasgeborenen gebeurt de clearance van de cafeïne bijna volledig via de nieren. De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) en de afgescheiden fractie in een ongewijzigde vorm in de urines (A_e) van de cafeïne bij de pasgeborenen zijn omgekeerd evenredig aan de zwangerschapleeftijd/zwangerschapsweken. Bij de pasgeborenen bedraagt de $t_{1/2}$ ongeveer 3 tot 4 dagen en de A_e is ongeveer 86 % (binnen de 6 dagen). Op 9 maanden begint het metabolisme van de cafeïne te lijken op het bij de volwassenen waargenomen metabolisme $t_{1/2} = 5$ uur en $A_e = 1$ %).

Er werd geen enkele studie uitgevoerd om de farmacokinetiek van de cafeïne bij de pasgeborenen met een leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie te evalueren.

Bij een belangrijke nierinsufficiëntie, gezien het verhoogd accumulatie-risico, zal een verlaagde dagelijkse onderhoudsdosis cafeïne toegediend moeten worden en de dosissen zullen zich moeten baseren op de bloedconcentratiemetingen van cafeïne. Bij de premature baby's met een cholestatische hepatitis werd een verlengde eliminatiehalfwaardetijd van de cafeïne, samen met een verhoging van de plasmaconcentraties boven de normale variatielimiet, aangetoond, hetgeen zou aangeven dat er voor de posologie bij deze patiënten een bijzondere voorzichtigheid geldt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De preklinische gegevens afkomstig van de studies over de toxiciteit van de cafeïne bij herhaalde toediening hebben geen groot risico voor de mens aangetoond. Niettemin traden er bij hoge dosissen convulsies op bij de knaagdieren. Bij de therapeutische dosissen werden een aantal gedragswijzigingen opgemerkt bij de pasgeboren ratten, zeer waarschijnlijk omwille van de verhoogde expressie van de adenosinereceptoren dat tot op volwassen leeftijd voortduurt. De cafeïne blijkt geen mutageen of oncogeen effect te hebben. Het teratogeen risico en de bij het dier waargenomen effecten op de voortplantingscapaciteiten zijn niet relevant ten opzichte van de indicatie van de cafeïne bij de premature pasgeborenen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride.

Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Dit product dient direct na opening van de ampul te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml type I glas ampul.

Verpakking in dozen met 5, 10 ampullen en 100 ampullen (hospitaalgebruik).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

De oplossing moet voor de toediening visueel onderzocht worden teneinde enige mogelijke aanwezigheid van deeltjes op te sporen. De oplossing niet gebruiken indien de vloeistof niet doorschijnend is. De ampullen die zichtbare deeltjes bevatten weggooien.

Deze oplossing bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel en is dus een oplossing voor eenmalig gebruik. Het ongebruikt overschot van het geneesmiddel niet bewaren voor een latere toediening. Elk ongebruikt product of afval moet vernietigd worden overeenkomstig de geldende reglementering.

Over het algemeen bestaat er een risico van irritatie of necrose op de plaats van injectie bij een te snelle toediening of bij injectie van een te groot volume. Om het risico van tromboflebitis te verminderen, wordt aangeraden om de plaats van inspuiting om de 24 uur te veranderen.

Cafeïne kan ofwel puur gebruikt worden, ofwel verdund in steriele infuusoplossingen zoals glucose 50 mg/ml (5 %), natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of calciumgluconaat 100 mg/ml (10 %), onmiddellijk nadat de cafeïne uit de ampul genomen werd

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LABORATOIRES STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel, België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE367954

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

22/04/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

Voorschrift en aflevering: Geneesmiddel op medisch voorschrift.

Goedkeuringsdatum: 08/2023