

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Peyona 20 mg/ml oplossing voor infusie en orale oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 20 mg cafeïnegitraat (gelijk aan 10 mg cafeïne).

Elke ampul van 1 ml bevat 20 mg cafeïnegitraat (gelijk aan 10 mg cafeïne).

Elke ampul van 3 ml bevat 60 mg cafeïnegitraat (gelijk aan 30 mg cafeïne).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Orale oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing in water met een pH van 4,7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van primaire apneu bij premature neonaten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met cafeïnegitraat moet worden gestart onder supervisie van een ervaren arts op het gebied van neonatale intensive care. Een behandeling dient uitsluitend te worden uitgevoerd in een neonatale intensive care unit waar voldoende faciliteiten beschikbaar zijn voor patiëntentoezicht en -bewaking.

Dosering

Het aanbevolen doseringsregime bij nog niet eerder behandelde baby's is een oplaaddosis van 20 mg cafeïnegitraat per kg lichaamsgewicht, toegediend via langzame intraveneuze infusie in 30 minuten met behulp van een spuitpomp of een ander volumetrisch infusiehulpmiddel. Na een interval van 24 uur kunnen elke 24 uur onderhoudsdoses van 5 mg per kg lichaamsgewicht worden toegediend via langzame intraveneuze infusie over een periode van 10 minuten. Anders kunnen elke 24 uur onderhoudsdoses van 5 mg per kg lichaamsgewicht oraal worden toegediend, bijvoorbeeld via een neussonde.

De aanbevolen oplaad- en onderhoudsdoseringen van cafeïnegitraat worden aangegeven in de volgende tabel, die de relatie verduidelijkt tussen injectievolumes en toegediende doses uitgedrukt als cafeïnegitraat.

De dosis uitgedrukt als cafeïnebase is de helft van de dosis uitgedrukt als cafeïnegitraat (20 mg cafeïnegitraat is gelijk aan 10 mg cafeïnebase).

	Dosis cafeïnegitraat (volume)	Dosis cafeïnegitraat (mg/kg lichaamsgewicht)	Toediening	Frequentie
Oplaad-dosering	1,0 ml/kg lichaamsgewicht	20 mg/kg lichaamsgewicht	Intraveneuze infusie (in 30 minuten)	Eenmalig
Onderhouds-dosering *	0,25 ml/kg lichaamsgewicht	5 mg/kg lichaamsgewicht	Intraveneuze infusie (in 10 minuten) of via orale	Elke 24 uur*

			toediening	
--	--	--	------------	--

* Te beginnen 24 uur na de oplaaddosis

Bij te vroeg geboren neonaten met onvoldoende klinische respons op de aanbevolen oplaaddosis kan na 24 uur een tweede oplaaddosis van maximaal 10-20 mg/kg worden gegeven. Bij onvoldoende respons kunnen hogere onderhoudsdoses van 10 mg/kg lichaamsgewicht worden overwogen, daarbij rekening houdend met de mogelijkheid van accumulatie van cafeïne als gevolg van de lange halfwaardetijd bij te vroeg geboren neonaten en het progressief toenemende vermogen tot metaboliseren van cafeïne in relatie tot de postmenstruele leeftijd (zie rubriek 5.2). Wanneer dit klinisch geïndiceerd is, dient de cafeïneplasmaconcentratie te worden bewaakt. De diagnose apneu wegens prematuriteit dient mogelijk te worden heroverwogen bij patiënten die onvoldoende reageren op een tweede oplaaddosis of een onderhoudsdosis van 10 mg/kg/dag (zie rubriek 4.4).

Doseringsaanpassingen en bewaking

Plasmaconcentraties cafeïne moeten mogelijk gedurende de gehele behandeling periodiek worden bewaakt in gevallen van onvolledige klinische respons of verschijnselen van toxiciteit. Daarnaast moeten doseringen mogelijk op het geleide van het medisch oordeel worden aangepast naar aanleiding van routinebewaking van plasmaconcentraties cafeïne in situaties met een verhoogd risico, zoals bij:

- zeer premature baby's (< 28 weken zwangerschapsduur en/of lichaamsgewicht < 1.000 g) in het bijzonder wanneer ze parenterale voeding krijgen;
- baby's met lever- en nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2);
- baby's met epileptische aandoeningen;
- baby's met een bekende en klinisch significante hartaandoening;
- baby's die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat deze de cafeïnestofwisseling verstoren (zie rubriek 4.5);
- baby's van wie de moeder cafeïne gebruikt terwijl ze borstvoeding geeft.

Het is raadzaam de uitgangconcentratie cafeïne te meten bij:

- baby's van wie de moeder grote hoeveelheden cafeïne tot zich kan hebben genomen vóór de bevalling (zie rubriek 4.4);
- baby's die eerder zijn behandeld met theofylline, wat wordt omgezet in cafeïne.

Cafeïne heeft een langere halfwaardetijd bij premature neonaten en deze stof kan zich ophopen, waardoor bewaking van baby's die langdurig worden behandeld noodzakelijk kan zijn (zie rubriek 5.2).

Bloedmonsters voor de bewaking moeten worden afgenomen vlak voor de volgende dosering in geval van therapeutisch falen, en 2 tot 4 uur na de eerste dosering wanneer toxiciteit wordt vermoed.

Hoewel in de literatuur geen therapeutisch bereik voor de plasmaconcentratie cafeïne is bepaald, liggen de cafeïnespiegels in onderzoeken die klinisch voordeel melden tussen 8 en 30 mg/l en is er normaliter geen bezorgdheid over de veiligheid met plasmaspiegels onder 50 mg/l.

Duur van de behandeling

De optimale behandelingsduur is niet vastgesteld. In een recent groot multicentrisch onderzoek bij te vroeg geboren neonaten werd een mediane behandelingsperiode van 37 dagen gerapporteerd. In de klinische praktijk wordt de behandeling meestal voortgezet totdat de baby een postmenstruele leeftijd van 37 weken heeft bereikt. Tegen die tijd verdwijnt apneu bij prematuren meestal spontaan. Deze grens kan echter in individuele gevallen naar klinisch oordeel worden herzien op grond van de respons op de behandeling, de voortdurende aanwezigheid van episoden van apneu ondanks behandeling of andere klinische overwegingen. Aanbevolen wordt om de toediening van cafeïne te staken wanneer de patiënt 5-7 dagen lang geen aanval van apneu van betekenis heeft gehad.

Als de patiënt terugkerende apneu heeft, kan opnieuw worden gestart met de toediening van cafeïnicitraat met een onderhoudsdosis of een halve oplaaddosis, afhankelijk van de tijd die is verstreken tussen het stoppen met cafeïnicitraat en het terugkeren van de apneu. Omdat cafeïne in deze patiëntenpopulatie langzaam wordt geëlimineerd, is het niet nodig de dosis langzaam af te bouwen wanneer met de behandeling wordt gestopt. Omdat er een kans bestaat dat de apneu terugkeert na beëindiging van de cafeïnicitraatbehandeling, moet de patiënt nog ongeveer één week lang worden bewaakt.

Lever- en nierfunctiestoornis

Er is beperkte ervaring bij patiënten met een nier- en leverfunctiestoornis. In een veiligheidsonderzoek na goedkeuring voor het in de handel brengen, bleek de frequentie van bijwerkingen bij een klein aantal zeer premature baby's met een nier-/leverfunctiestoornis groter te zijn in vergelijking met premature baby's zonder orgaanfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Wanneer er sprake is van een nierfunctiestoornis is er een verhoogde kans op ophoping. De dagelijkse onderhoudsdosis cafeïnicitraat moet worden verlaagd en de dosering moet worden geleid door metingen van de cafeïneconcentratie in plasma.

Bij zeer premature baby's hangt de cafeïneklaring niet af van de leverfunctie. De hepatische cafeïnestofwisseling ontwikkelt zich progressief in de weken na de geboorte. Voor de oudere baby's kan een leveraandoening een indicatie zijn voor het bewaken van de plasmaspiegels cafeïne en een dosisaanpassing vereisen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Cafeïnicitraat kan via intraveneuze infusie en oraal worden toegediend. Het geneesmiddel mag niet worden toegediend via intramusculaire, subcutane, intrathecale of intraperitoneale injectie.

Wanneer cafeïnicitraat intraveneus wordt toegediend, moet dit plaatsvinden door middel van gecontroleerde intraveneuze infusie, uitsluitend met gebruikmaking van een infusiespuitpomp of ander volumetrisch infusiehulpmiddel. Cafeïnicitraat kan onverdund worden gebruikt of verdund in steriele oplossingen voor infusie, zoals glucose 50 mg/ml (5%) of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of calciumgluconaat 100 mg/ml (10%), onmiddellijk nadat het uit de ampul is opgezogen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Apneu

De diagnose apneu bij prematuren wordt gesteld door andere mogelijke oorzaken uit te sluiten. Andere oorzaken van apneu (bijvoorbeeld aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, primaire longaandoening, anemie, sepsis, stofwisselingsstoornissen, cardiovasculaire afwijkingen of obstructieve apneu) moeten worden uitgesloten of goed worden behandeld voordat met een behandeling met cafeïnicitraat kan worden begonnen. Het uitblijven van een respons op de cafeïnebehandeling (zo nodig bevestigd door een meting van de plasmaspiegels) kan wijzen op een andere oorzaak van apneu.

Cafeïneconsumptie

Bij neonaten met een moeder die vóór de bevalling grote hoeveelheden cafeïne heeft geconsumeerd, moet de uitgangsplasmaconcentratie cafeïne worden gemeten voordat met de cafeïnicitraatbehandeling wordt begonnen, omdat cafeïne de placenta gemakkelijk passeert en zo in de bloedsomloop van de foetus terechtkomt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Borstvoedende moeders van neonaten die met cafeïnecitraat worden behandeld, mogen geen cafeïnehoudende voedingsmiddelen en dranken nuttigen of geneesmiddelen met cafeïne gebruiken (zie rubriek 4.6), omdat cafeïne wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2).

Theofylline

Bij neonaten die eerder zijn behandeld met theofylline, moet de uitgangsplasmaconcentratie cafeïne worden gemeten voordat met de cafeïnecitraatbehandeling wordt begonnen, omdat prematuren theofylline omzetten in cafeïne.

Epileptische aanvallen

Cafeïne werkt stimulerend op het centrale zenuwstelsel en er zijn epileptische aanvallen gerapporteerd in gevallen van overdoses cafeïne. Wees uiterst voorzichtig wanneer cafeïnecitraat wordt gebruikt bij neonaten met een epileptische aandoening.

Cardiovasculaire reacties

In gepubliceerd onderzoek is aangetoond dat cafeïne de hartslag, de uitstroom van het linkerventrikel en het slagvolume vergroot. Daarom moet cafeïnecitraat voorzichtig worden gebruikt bij neonaten van wie bekend is dat ze aan een cardiovasculaire aandoening lijden. Er is bewijs dat cafeïne tachyritmie veroorzaakt bij daarvoor gevoelige personen. Bij neonaten gaat het daarbij meestal om een eenvoudige sinustachycardie. Als er ooit ongewone hartritme stoornissen zijn voorgekomen op een cardiogram (CTG) voordat de baby werd geboren, moet cafeïnecitraat met voorzichtigheid worden toegediend.

Nier- en leverfunctiestoornis

Cafeïnecitraat moet voorzichtig worden toegediend aan te vroeg geboren neonaten met een nier- of leverfunctiestoornis. In een veiligheidsonderzoek na goedkeuring voor het in de handel brengen, bleek de frequentie van bijwerkingen bij een klein aantal zeer premature baby's met een nier-/leverfunctiestoornis groter te zijn in vergelijking met premature baby's zonder orgaanfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2). Doses moeten worden aangepast door bewaking van plasmaconcentraties cafeïne om toxiciteit bij deze populatie te vermijden.

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 cafeïnecitraat worden behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van necrotiserende enterocolitis (zie rubriek 4.8).

Cafeïnecitraat moet voorzichtig worden gebruikt bij baby's met gastro-oesofageale reflux, omdat de behandeling deze aandoening kan verergeren.

Cafeïnecitraat veroorzaakt een algehele verhoogde stofwisselingsactiviteit, wat kan leiden tot een verhoogde behoefte aan energie en voedingsstoffen tijdens de behandeling.

De diurese en het elektrolytenverlies teweeggebracht door cafeïnecitraat kunnen ertoe leiden dat een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans moet worden gecorrigeerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij te vroeg geboren neonaten treedt interconversie tussen cafeïne en theofylline op. Deze werkzame stoffen moeten niet gelijktijdig worden gebruikt.

Cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is het voornaamste enzym dat betrokken is bij de cafeïnestofwisseling bij mensen. Daarom kan cafeïne invloed uitoefenen op werkzame stoffen die substraten zijn voor CYP1A2, die CYP1A2 remmen of die CYP1A2 opwekken. Bij te vroeg geboren neonaten is de cafeïnestofwisseling echter beperkt door hun onvolgroeide leverenzymstelsel.

Hoewel er weinig gegevens bestaan over interacties van cafeïne met andere werkzame stoffen bij te vroeg geboren neonaten, zijn er misschien lagere doses cafeïnecitraat nodig als gevolg van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen waarvan is gerapporteerd dat ze de cafeïne-eliminatie bij volwassenen verminderen (bijvoorbeeld cimetidine en ketoconazol). Ook zijn er misschien hogere doses cafeïnecitraat nodig als gevolg van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die de cafeïne-eliminatie vergroten (bijvoorbeeld fenobarbital en fenytoïne). Wanneer er twijfel bestaat over mogelijke interacties, moeten plasmaconcentraties cafeïne worden gemeten. Omdat overmatige bacteriegroei in de darm in verband wordt gebracht met de ontwikkeling van necrotiserende enterocolitis, kan gelijktijdige toediening van cafeïnecitraat met geneesmiddelen die de afscheiding van maagzuur onderdrukken (antihistamine-H₂-receptorblokkers of protonpompremmers) in theorie de kans op necrotiserende enterocolitis vergroten (zie rubriek 4.4 en 4.8). Gelijktijdig gebruik van cafeïne en doxapram kan hun stimulerende effecten op het hart, het ademhalingsstelsel en het centrale zenuwstelsel versterken. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten het hartritme en de bloeddruk zorgvuldig worden bewaakt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is gebleken dat cafeïne bij hoge doses embryotoxisch en teratogeen is. Deze effecten zijn niet relevant met betrekking tot kortetermijntoediening bij te vroeg geboren baby's (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Cafeïne wordt uitgescheiden in moedermelk en komt gemakkelijk via de placenta in de foetale bloedsomloop terecht (zie rubriek 5.2).

Borstvoedende moeders van neonaten die worden behandeld met cafeïnecitraat moeten geen cafeïnehoudende voedingsmiddelen, dranken of geneesmiddelen gebruiken.

Bij neonaten van moeders die grote hoeveelheden cafeïne innamen vóór de bevalling, moeten de plasmaconcentraties cafeïne worden gemeten voordat met de behandeling met cafeïnecitraat wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Effecten op het voortplantingsvermogen waargenomen bij dieren zijn niet relevant voor de indicatie ervan bij te vroeg geboren neonaten (zie rubriek 5.3).

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bekende farmacologie en toxicologie van cafeïne en andere methylxanthinen voorspellen de waarschijnlijke bijwerkingen van cafeïnecitraat. Beschreven effecten zijn onder andere prikkeling van het centrale zenuwstelsel (czs), zoals convulsie, prikkelbaarheid, rusteloosheid en nervositeit, harteffecten, zoals tachycardie, aritmie, hypertensie en een vergroot slagvolume, voedings- en stofwisselingsstoornissen, zoals hyperglykemie. Deze effecten zijn dosisgerelateerd en kunnen meting van plasmaspiegels en dosisreductie noodzakelijk maken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in de gepubliceerde literatuur over effecten op korte en lange termijn zijn beschreven en die verkregen zijn met een veiligheidsonderzoek na goedkeuring voor het in de handel brengen, die in verband kunnen worden gebracht met cafeïne-citraat, worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en voorkeursterm (MedDRA).

Frequentie is gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak
	Hypoglykemie, groeiachterstand, voedingsintolerantie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Convulsie	Soms
	Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, hersenletsel	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak
	Aritmie	Soms
	Vergrote uitstroom van het linkerventrikel en vergroot slagvolume	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Regurgitatie, vergroot maagspiraat, necrotiserende enterocolitis	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Flebitis op de infusieplaats, ontsteking op de infusieplaats	Vaak
Onderzoeken	Verhoogde urineafdrijving, verhoogd natrium en calcium in de urine, verlaagde hemoglobine, verlaagde thyroxine	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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 methylxanthenen en het ontstaan van necrotiserende enterocolitis. Een oorzakelijk verband tussen gebruik van cafeïne of andere methylxanthenen en necrotiserende enterocolitis is echter niet vastgesteld.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met cafeïne-citraat bij 85 te vroeg geboren baby's (zie rubriek 5.1) werd de diagnose necrotiserende enterocolitis in de geblindeerde fase van het onderzoek gesteld bij twee baby's met een actieve behandeling en bij één met placebo, en bij drie baby's die cafeïne kregen tijdens de open-labelfase van het onderzoek. Drie van de baby's die tijdens het onderzoek necrotiserende enterocolitis ontwikkelden, overleden. Een groot multicentrisch onderzoek (n=2.006) naar het resultaat op lange termijn bij te vroeg geboren baby's die werden behandeld met cafeïne-citraat (zie rubriek 5.1), liet geen verhoogde frequentie van necrotiserende enterocolitis zien in de cafeïne-groep vergeleken met de placebogroep. Net als alle te vroeg geboren baby's moeten baby's die met cafeïne-citraat worden behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van necrotiserende enterocolitis (zie rubriek 4.4).

Hersenletsel, convulsie en doofheid zijn waargenomen, maar kwamen vaker voor in de placebogroep.

Cafeïne kan de erythropoëtinesynthese onderdrukken en zodoende de hemoglobineconcentratie verlagen bij langdurige behandeling.

Voorbijgaande dalingen in thyroxine (T4) zijn geregistreerd bij baby's aan het begin van de behandeling, maar deze hielden niet aan bij voortgezette behandeling.

Beschikbaar bewijs laat geen langetermijnbijwerkingen van neonatale cafeïnebehandeling zien met betrekking tot het resultaat van de neurologische ontwikkeling, groeiachterstand of op het hart- en vaatstelsel, het maag-darmstelsel of het hormoonstelsel. Cafeïne lijkt cerebrale hypoxie niet te versterken of eventuele daaruit voortvloeiende beschadiging te verergeren, hoewel die mogelijkheid niet kan worden uitgesloten.

Andere speciale populaties

In een veiligheidsonderzoek, na goedkeuring voor het in de handel brengen bij 506 prematuren die met Peyona werden behandeld, zijn veiligheidsgegevens verzameld bij 31 zeer premature baby's met een nier-/leverfunctiestoornis. Bijwerkingen bleken frequenter voor te komen in deze subgroep met orgaanfunctiestoornis dan bij andere geobserveerde baby's zonder orgaanfunctiestoornis. Hartstoornissen (tachycardie, waaronder een enkel geval van aritmie) werden het meest gerapporteerd.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na overdosering liepen de gepubliceerde plasmaspiegels cafeïne uiteen van ongeveer 50 mg/l tot 350 mg/l.

Symptomen

In de literatuur gerapporteerde verschijnselen na overdosering van cafeïne bij te vroeg geboren baby's zijn onder andere hyperglykemie, hypokaliëmie, lichte tremor van de extremiteiten, rusteloosheid, hypertonie, opisthotonus, tonisch-klonische bewegingen, epileptische aanvallen, tachypneu, tachycardie, braken, maagirritatie, maag-darmbloeding, pyrexie, nervositeit, verhoogd ureumgehalte in het bloed en een verhoogd aantal witte bloedcellen, onbewuste kaak- en lipbewegingen. Er is één geval van cafeïneoverdosering gemeld, dat werd gecompliceerd door de ontwikkeling van intraventriculaire bloeding en neurologische gevolgen op lange termijn. Er werden geen sterfgevallen onder te vroeg geboren baby's gemeld in verband met cafeïneoverdosering.

Behandeling

De behandeling van cafeïneoverdosering is in de eerste plaats symptomatisch en ondersteunend. De plasmaconcentraties van kalium en glucose moeten worden bewaakt en hypokaliëmie en hyperglykemie gecorrigeerd. Er is aangetoond dat de plasmaconcentraties cafeïne afnemen na wisseltransfusie. Convulsies kunnen worden behandeld met intraveneuze toediening van anticonvulsiva (diazepam of een barbituraat, zoals pentobarbitalnatrium of fenobarbital).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, xanthinederivaten, ATC-code: N06BC01

Werkingsmechanisme

Cafeïne is qua structuur verwant aan de methylxanthinen theofylline en theobromine.

De meeste effecten zijn toegeschreven aan antagonisme van adenosinereceptoren, zowel subtype A₁ als A_{2A}, wat werd aangetoond in receptorbindingstests en waargenomen bij concentraties die in de buurt liggen van de concentraties die bij deze indicatie therapeutisch werden bereikt.

Farmacodynamische effecten

Cafeïne werkt voornamelijk prikkelend op het czs. Dit is de basis van het effect van cafeïne op apneu bij prematuren. Hiervoor zijn verschillende werkingsmechanismen voorgesteld, waaronder: (1) prikkeling van het ademhalingscentrum, (2) een verhoogde minuutventilatie, (3) een verlaagde drempel voor hypercapnie, (4) een verhoogde respons op hypercapnie, (5) een verhoogde skeletspiertonus, (6) verminderde vermoeidheid van het middenrif, (7) een snellere stofwisseling en (8) een verhoogd zuurstofverbruik.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van cafeïne-citraat is onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek, waarin cafeïne-citraat werd vergeleken met placebo bij 85 te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur 28 tot < 33 weken) met apneu bij prematuren. De baby's kregen een oplaaddosis van 20 mg/kg cafeïne-citraat intraveneus. Vervolgens werd een dagelijkse onderhoudsdosis van 5 mg/kg cafeïne-citraat ofwel intraveneus ofwel oraal (door een voedingssonde) toegediend gedurende maximaal 10-12 dagen. Het protocol stond toe dat baby's werden 'gered' met een open-labelbehandeling met cafeïne-citraat als hun apneu niet onder controle kon worden gebracht. In dat geval kregen baby's een tweede oplaaddosis van 20 mg/kg cafeïne-citraat na behandelingsdag 1 en vóór behandelingsdag 8.

Er waren meer dagen zonder enige aanval van apneu in de groep met cafeïne-citraatbehandeling (3,0 dagen, *versus* 1,2 dagen voor placebo; $p=0,005$). Ook was er een hoger percentage patiënten zonder aanvallen van apneu gedurende ≥ 8 dagen (cafeïne 22% *versus* placebo 0%).

In een recent groot placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek ($n=2.006$) werden de resultaten op korte en lange termijn (18-21 maanden) onderzocht bij premature baby's die met cafeïne-citraat werden behandeld. Tot cafeïne-citraat gerandomiseerde baby's kregen een intraveneuze oplaaddosis van 20 mg/kg, gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 5 mg/kg. Als de apneu persisteerde, kon de dagelijkse onderhoudsdosis worden opgehoogd tot maximaal 10 mg/kg cafeïne-citraat. De onderhoudsdosis werd wekelijks aangepast aan veranderingen in lichaamsgewicht en kon oraal worden toegediend zodra de baby een volledige enterale voeding verdroeg. Door de cafeïnebehandeling daalde het percentage bronchopulmonale dysplasie [oddsratio (95%-BI) 0,63 (0,52 tot 0,76)] en verbeterde het overlevingspercentage zonder invaliditeit op het gebied van neurologische ontwikkeling [oddsratio (95%-BI) 0,77 (0,64 tot 0,93)].

De omvang en richting van het cafeïne-effect op overlijden en invaliditeit verschilde op grond van de mate van ademhalingsondersteuning die baby's nodig hadden bij randomisatie, wat wijst op meer voordeel voor de ondersteunde baby's [oddsratio (95%-BI) voor overlijden en invaliditeit, zie onderstaande tabel].

Overlijden of invaliditeit per subgroep ademhalingsondersteuning bij aanvang van onderzoek

Subgroepen	Oddsratio (95%-BI)
Geen ondersteuning	1,32 (0,81 tot 2,14)
Niet-invasieve ondersteuning	0,73 (0,52 tot 1,03)
Endotracheale buis	0,73 (0,57 tot 0,94)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cafeïne-citraat is gemakkelijk te ontbinden in waterige oplossingen. Het citraatdeel wordt snel afgebroken bij infusie of inname.

Absorptie

De werkzaamheid van cafeïne afkomstig uit cafeïnecitraat begint binnen enkele minuten na het starten van infusie. Na orale toediening van 10 mg cafeïnebase/kg lichaamsgewicht aan te vroeg geboren neonaten, varieerde de piekplasmaconcentratie cafeïne (C_{\max}) tussen 6 en 10 mg/l en varieerde de gemiddelde tijd om de piekconcentratie (t_{\max}) te bereiken van 30 min tot 2 uur. De mate van resorptie wordt niet beïnvloed door flesvoeding, maar t_{\max} kan worden verlengd.

Distributie

Cafeïne wordt snel naar de hersenen verspreid na toediening van cafeïnecitraat. Cafeïneconcentraties in de hersenvloeistof van te vroeg geboren neonaten benaderen hun plasmaspiegels. Het gemiddelde verspreidingsvolume (V_d) van cafeïne bij baby's (0,8-0,9 l/kg) is licht hoger dan dat bij volwassenen (0,6 l/kg). Gegevens over plasma-eiwitbinding zijn niet beschikbaar voor neonaten of baby's. Bij volwassenen is de gerapporteerde gemiddelde plasma-eiwitbinding *in vitro* ongeveer 36%.

Cafeïne komt gemakkelijk via de placenta in de foetale bloedsomloop terecht en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

De cafeïnestofwisseling bij te vroeg geboren neonaten is zeer beperkt vanwege hun onrijpe leverenzymstelsel en het grootste deel van de werkzame stof verlaat het lichaam dan ook samen met de urine. Levercytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is betrokken bij de biotransformatie van cafeïne bij oudere personen.

Bij te vroeg geboren neonaten is interconversie tussen cafeïne en theofylline gerapporteerd; de cafeïnespiegels zijn ongeveer 25% van de theofyllinespiegels na toediening van theofylline en ongeveer 3-8% van de toegediende cafeïne wordt naar verwachting omgezet in theofylline.

Eliminatie

Bij jonge kinderen gaat de eliminatie van cafeïne veel langzamer dan bij volwassenen vanwege een onrijpe lever- en/of nierfunctie. Bij neonaten verloopt de cafeïneklaring bijna volledig via nieruitscheiding. De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) en het deel dat onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (A_e) van cafeïne bij baby's vertonen een omgekeerde relatie met de zwangerschapsduur/postmenstruele leeftijd. Bij neonaten is de $t_{1/2}$ ongeveer 3-4 dagen en de A_e is ongeveer 86% (binnen 6 dagen). Tegen de leeftijd van 9 maanden benadert de cafeïnestofwisseling die van volwassenen ($t_{1/2} = 5$ uur en $A_e = 1\%$).

Onderzoeken naar de farmacokinetiek van cafeïne bij neonaten met lever- of nierinsufficiëntie zijn niet uitgevoerd.

In aanwezigheid van een aanzienlijke nierfunctiestoornis is, gezien de verhoogde kans op ophoping, een verlaagde dagelijkse onderhoudsdosis cafeïne nodig en de doseringen moeten worden geleid door metingen van cafeïne in het bloed. Bij prematuren met cholestatische hepatitis is een verlengde halfwaardetijd voor cafeïne-eliminatie met een verhoging van de plasmaspiegels boven de normale variatielimiet gevonden, wat vraagt om bijzondere voorzichtigheid bij het bepalen van de dosering voor deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een belangrijk risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering van cafeïne. Bij hoge doseringen werden bij knaagdieren echter convulsies opgewekt. Bij therapeutische doseringen werden enkele gedragsveranderingen bij pasgeboren ratten opgewekt, het waarschijnlijkst ten gevolge van een verhoogde expressie van adenosinereceptoren die tot op volwassen leeftijd voortduurde. Er is aangetoond dat cafeïne geen mutagene en oncogene risico's oplevert. Teratogeen vermogen en teratogene effecten op de voortplanting waargenomen bij dieren zijn niet relevant voor de indicatie bij de populatie te vroeg geboren baby's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of tegelijk in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na opening van de ampul worden gebruikt.

Chemische en fysische compatibiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en bij 2°C-8°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel, wanneer het wordt toegediend met oplossingen voor infusie, onmiddellijk na verdunning door middel van een aseptische techniek worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul van 1 ml van type I helder glas
Ampul van 3 ml van type I helder glas
Verpakkingsgrootte van 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Een aseptische techniek moet de hele tijd strikt in acht worden genomen bij het werken met het geneesmiddel omdat er geen conserveringsmiddel aanwezig is.

Peyona moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op minuscule deeltjes en verkleuring. Ampullen met verkleurde oplossing of zichtbare kleine deeltjes moeten worden afgevoerd.

Peyona kan ofwel onverdund ofwel verdund in steriele oplossingen voor infusie worden gebruikt, zoals glucose 50 mg/ml (5%), of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of calciumgluconaat 100 mg/ml (10%) onmiddellijk nadat het uit de ampul is opgezogen.

De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Onverdunde en verdunde parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op minuscule deeltjes en verkleuring. De oplossing mag niet worden gebruikt als die is verkleurd of als er kleine deeltjes in aanwezig zijn.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele niet-gebruikte resten die in de ampul zijn achtergebleven, moeten worden afgevoerd. Niet-gebruikte resten mogen niet worden bewaard voor latere toediening.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

CHIESI FARMACEUTICI SpA
Via Palermo 26/A
43122 Parma
ITALIË

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/528/002 ampullen van 1 ml
EU/1/09/528/001 ampullen van 3 ml

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/07/2009
Datum van laatste verlenging: 03/03/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).