

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**  
**INCLUANT DE L'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

**Pr Citrate de caféine injection USP**

**Solution, 20 mg / mL, pour perfusion/voie orale**

**(Chaque mL contient 20 mg de citrate de caféine, équivalent à 10 mg de caféine base.)**

**USP**

**Psychoanaleptique, produit dérivé de la xanthine - Code ATC : N06BC01**

**Laboratoires Oméga Limitée**  
**11 177 Montréal, H3M 3E4**  
**Québec, Canada**

**Date d'approbation initiale : 20 avril 2022**

N° de contrôle de soumission : 251391

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Population pédiatrique.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>11</b>
8.1 Aperçu sur les effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables moins fréquents.....	13
8.6. Effets indésirables après la mise en marché.....	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>13</b>
9.2 Vue d'ensemble.....	13
9.3 Interactions médicament-médicament.....	14
9.4 Interactions médicament-aliment.....	14
9.5 Interactions médicament-herbe médicinale/plante.....	14
9.6 Incidence du médicament sur les essais en laboratoire.....	14
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>14</b>
10.1 Mécanisme d'action.....	14
10.2 Propriétés pharmacodynamiques.....	14

10.3 Pharmacocinétique.....	15
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>16</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>18</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>19</b>
14.1 Plan de l'essai clinique et données démographiques de l'étude.....	19
14.2 Résultats de l'étude.....	20
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>20</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>21</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement pertinents
I.V. Voie orale	Solution pour perfusion et solution orale / 20 mg / mL	Acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau ppi. <i>Voir la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour connaître la liste complète des ingrédients</i>

## 1 INDICATIONS

Citrate de caféine injection USP (citrate de caféine), 20 mg / mL, solution pour perfusion et voie orale, est indiqué pour :

- le traitement à court terme de l'apnée primaire des nouveau-nés prématurés.

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience en soins intensifs néonataux. Citrate de caféine injection USP ne doit être utilisé qu'en unité de soins intensifs néonataux. Le dosage des taux initiaux de caféine, la surveillance de sa concentration plasmatique et l'ajustement des doses au cours du traitement sont conseillés.

Les professionnels de la santé doivent être particulièrement attentifs aux recommandations posologiques, aux contre-indications, aux mises en garde et aux précautions d'emploi.

### 1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de Citrate de caféine injection USP chez les nouveau-nés et nourrissons prématurés ont été établies à partir des données soumises et vérifiées par Santé Canada. Citrate de caféine injection USP n'est pas indiqué pour les autres groupes d'âge.

### 1.2 Personnes âgées

Citrate de caféine injection USP est seulement indiqué pour les nourrissons prématurés.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Citrate de caféine injection USP est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux ou les composants du contenant.

Pour une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### 3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- La caféine augmente la fréquence cardiaque, le débit ventriculaire gauche et le volume d'éjection. Voir [Mises en garde et précautions - Système cardiovasculaire](#).
- Le citrate de caféine entraîne une augmentation généralisée du métabolisme. Voir [Mises en garde et précautions - Système endocrinien et métabolisme](#).
- Les méthylxanthines sont associées au développement de l'entérocolite nécrosante. Voir [Mises en garde et précautions - Système digestif](#).
- La caféine est un stimulant du système nerveux central et peut causer des crises convulsives. Voir [Mises en garde et précautions - Système nerveux](#).
- L'altération de la fonction rénale peut augmenter le risque d'accumulation de la caféine. Voir [Mises en garde et précautions - Insuffisance rénale](#).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement avec le citrate de caféine doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté en soins intensifs néonataux; spécifiquement dans une unité de soins intensifs néonataux disposant d'un équipement adéquat disponible pour la surveillance et le suivi des patients.

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Citrate de caféine injection USP et Citrate de caféine solution orale USP contiennent la même formulation pour la même concentration, pour tant elles sont interchangeables.

Le schéma thérapeutique recommandé pour les nourrissons n'ayant pas encore été traités est une dose initiale de 20 mg de citrate de caféine par kg de poids corporel administré en perfusion i.v. lente sur 30 minutes au moyen d'une seringue électrique ou d'un autre dispositif de perfusion permettant de contrôler la dose. Après un intervalle de 24 h, des doses d'entretien de 5 mg par kg de poids corporel peuvent être administré en perfusion intraveineuse lente sur 10 minutes toutes les 24 heures. Il est également possible d'administrer les doses d'entretien de 5 mg par kg de poids corporel par voie orale, par exemple par une sonde nasogastrique toutes les 24 heures.

La dose de charge et les doses d'entretien recommandées de citrate de caféine sont fournies dans le Tableau 1 qui clarifie le rapport entre les volumes injectables et les doses administrées exprimées en citrate de caféine.

La dose exprimée sous forme de caféine base équivaut à la moitié de la dose exprimée sous forme de citrate de caféine (20 mg de citrate de caféine équivaut à 10 mg de caféine base).

**Tableau 1 : Schéma thérapeutique recommandé**

	<b>Dose de citrate de caféine (volume)</b>	<b>Dose de citrate de caféine (mg/kg de poids corporel)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Fréquence d'administration</b>
Dose initiale	1 mL/kg de poids corporel	20 mg / kg de poids corporel	Perfusion intraveineuse (sur 30 minutes)	Une fois
Dose d'entretien*	0.25 mL / kg de poids corporel	5 mg/ kg de poids corporel	Perfusion intraveineuse (sur 10 minutes) ou administration par voie orale	Toutes les 24 heures*

\*A commencer 24 h après la dose initiale

Pour les nouveau-nés prématurés présentant une réponse clinique insuffisante à la dose initiale recommandée, une deuxième dose de charge de 10 à 20 mg / kg maximum peut être administrée après 24 h. Des doses d'entretien supérieures à 10 mg / kg de poids corporel pourraient être envisagées en cas de réponse insuffisante, en tenant compte du risque d'accumulation de la caféine en raison de sa longue demi-vie chez les nouveau-nés prématurés et la capacité progressivement croissante de métabolisation de la caféine liée à l'âge post-menstruel (voir **Pharmacocinétique**). Lorsque cela est cliniquement indiqué, les taux plasmatiques de caféine doivent être contrôlés. Le diagnostic d'apnée de la prématurité peut devoir être réévalué si les patients ne répondent pas de manière adaptée à la deuxième dose de charge ou à une dose d'entretien de 10 mg / kg / jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### ***Adaptation de la posologie et monitoring***

Les concentrations plasmatiques de caféine doivent être contrôlées régulièrement tout au long du traitement en cas de réponse clinique incomplète ou de signes de toxicité. De plus, il peut être nécessaire d'adapter les doses en fonction de l'avis du médecin après un monitoring de routine des concentrations plasmatiques de caféine dans des situations à risques, telles que :

- nourrissons très prématurés (< 28 semaines d'âge gestationnel et / ou poids corporel < 1000 g), en particulier lorsqu'ils reçoivent une nutrition parentérale;
- nourrissons présentant une insuffisance hépatique et rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **Propriétés pharmacocinétiques**);
- nourrissons atteints de crises convulsives;
- nourrissons ayant une maladie cardiaque connue et cliniquement significative;
- nourrissons recevant l'administration concomitante de médicaments connus pour perturber le métabolisme de la caféine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- nourrissons dont les mères qui allaitent consomment de la caféine;
- les nourrissons dont les mères sont susceptibles d'avoir consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- les nourrissons ayant été traités antérieurement avec de la théophylline (qui est métabolisée en caféine).

La demi-vie de la caféine est prolongée chez les nouveau-nés prématurés et il y a un risque d'accumulation qui pourrait nécessiter un monitoring des nourrissons traités pendant une période prolongée (voir **Pharmacocinétique**).

Les échantillons de sang destinés au monitoring doivent être prélevés immédiatement avant l'administration de la dose suivante en cas d'échec thérapeutique et 2 à 4 heures après la dose précédente quand une toxicité est suspectée.

Bien que la plage de concentration thérapeutique de caféine dans le plasma n'ait pas été déterminée, les taux de caféine associés à un bénéfice clinique sont compris entre 8 et 30 mg / L et l'innocuité est considérée acceptable à des concentrations plasmatiques inférieures à 50 mg / L.

### ***Durée du traitement***

La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée. En pratique clinique, le traitement est habituellement poursuivi jusqu'à ce que le nourrisson ait atteint l'âge de 37 semaines d'aménorrhée, âge auquel l'apnée de la prématurité disparaît spontanément en règle générale. Cette limite peut néanmoins être revue dans les cas individuels en fonction du jugement clinique et de la réponse au traitement, de la persistance d'épisodes apnéiques en dépit du traitement ou d'autres considérations cliniques. Il est recommandé d'arrêter l'administration de citrate de caféine au patient après 5 à 7 jours sans accès significatif d'apnée.

Si le patient présente une récurrence d'apnée, l'administration de citrate de caféine peut être reprise avec la dose d'entretien ou une demi-dose initiale, en fonction du délai écoulé entre l'arrêt du traitement par citrate de caféine et la récurrence de l'apnée. En raison de la lente élimination de la caféine dans cette population de patients, il n'est pas nécessaire de réduire progressivement la dose à l'arrêt du traitement.

Considérant qu'il existe un risque de récurrence des apnées après l'arrêt du traitement avec le citrate de caféine, le monitoring du patient doit être poursuivi pendant environ une semaine.

### ***Insuffisance hépatique et rénale***

L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale. Dans une étude sur l'innocuité après autorisation de mise en marché, la fréquence des réactions indésirables chez un petit nombre de grands prématurés atteints d'insuffisance hépatique / rénale a semblé supérieure à celle des nourrissons prématurés sans atteinte de ces organes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le risque d'accumulation est augmenté en présence d'un trouble de la fonction rénale. Une diminution de la dose d'entretien quotidienne de citrate de caféine est nécessaire et cette dose doit être guidée par les dosages de caféine plasmatique.

Chez les grands prématurés, la clairance de la caféine ne dépend pas de la fonction hépatique. Le métabolisme hépatique de la caféine se développe progressivement au cours des semaines suivant la naissance et chez les nourrissons plus âgés, une maladie hépatique peut être une indication de surveillance des taux de caféine plasmatique et nécessiter un ajustement de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **Pharmacocinétique**).

## **4.3 Administration**

Le citrate de caféine peut être administré en perfusion intraveineuse et par voie orale. Le médicament ne doit pas être administré en injection intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale ou intrapéritonéale. Citrate de caféine injection USP et Citrate de caféine solution orale USP contiennent la même formulation pour la même concentration, pour tant elles sont interchangeables.

Citrate de caféine injection USP doit être l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules en suspension et d'un changement de couleur avant l'administration. Les fioles contenant une solution dont la couleur a changé ou des particules visibles doivent être éliminées.

Il est impératif de respecter rigoureusement les techniques aseptiques lors de la manipulation du médicament puisqu'il ne contient aucun conservateur.

Quand il est administré par voie intraveineuse, le citrate de caféine doit être administré dans une perfusion contrôlée uniquement à l'aide d'une pompe à seringue électrique ou d'un autre dispositif de perfusion permettant de contrôler la dose. Le citrate de caféine peut être utilisé non dilué.

## 5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Après un surdosage, les concentrations plasmatiques de caféine publiées étaient comprises entre approximativement 50 mg / L et 350 mg / L.

### Symptômes

Les signes et symptômes décrits dans la littérature après un surdosage chez des nourrissons prématurés incluent : hyperglycémie, hypokaliémie, tremblement fin des extrémités, agitation, hypertonie, opisthotonos, mouvements tonico-cloniques, crises convulsives, tachypnée, tachycardie, vomissements, irritation gastrique, hémorragie digestive, fièvre, énervement, augmentation de l'urée sanguine et augmentation du nombre de globules blancs, mouvements involontaires de la mâchoire et des lèvres. Le surdosage de caféine a été associé au développement d'hémorragie intraventriculaire et de séquelles neurologiques à long terme.

### Gestion

Le traitement du surdosage en caféine est principalement symptomatique et repose sur un traitement de soutien. Les concentrations de potassium et de glucose plasmatiques doivent être monitorées et l'hypokaliémie et l'hyperglycémie doivent être corrigées. Il a été démontré que les concentrations de caféine plasmatique diminuaient après une exsanguino-transfusion. Les convulsions doivent être traitées selon les normes de soins en vigueur.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Citrate de caféine injection USP est disponible en fioles de verre de 5 mL stériles contenant 3 mL de solution, munit de bouchon non fait de latex de caoutchouc naturel; disponible en boîte de 1 fiole. Le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture de la fiole. La composition de Citrate de caféine injection USP est la suivante :

Tableau 2 : composition de Citrate de caféine injection USP

Ingrédient	Formule unitaire par 1 mL dans une fiole correspondant à une unité de formule par mL (mg / mL)
Substance pharmaceutique :	
Caféine	10,0
équivalent à citrate de caféine <sup>(1)</sup>	20,0
Excipients :	
Acide citrique monohydraté <sup>(2)</sup>	5,0
Citrate de sodium <sup>(2)</sup>	8,3
Eau ppi	q.s. pour 1,0 mL
Remarques :	
<sup>(1)</sup> Le citrate de caféine est formé in situ par la réaction entre la caféine, l'acide citrique monohydraté et le citrate de sodium (tampon) dissous dans l'eau pour injection;	
<sup>(2)</sup> Composants du tampon.	
Un surremplissage de 0,30 mL est appliqué à chaque fiole pour garantir l'obtention du volume annoncé (3 mL) au moment du retrait du produit de la fiole.	

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou administré en même temps qu'un autre médicament dans la même tubulure de perfusion i.v. à l'exception de ceux indiqués dans la section **CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### *Apnée*

L'apnée de la prématurité est un diagnostic d'exclusion. Les autres causes d'apnée (p. ex., troubles du système nerveux central, maladie pulmonaire primitive, anémie, sepsis, perturbation métabolique, anomalie du système cardiovasculaire ou apnée obstructive) doivent être éliminées ou traitées correctement avant l'instauration du traitement avec le citrate de caféine. L'absence de réponse au traitement avec la caféine (confirmé si nécessaire par la détermination des taux de caféine plasmatique appropriés) pourrait être le signe d'une autre cause d'apnée.

#### *Consommation de caféine*

Chez les nouveau-nés dont les mères ont consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement, les concentrations plasmatiques initiales de caféine doivent être mesurées avant l'instauration d'un traitement avec le citrate de caféine dans la mesure où la caféine traverse facilement le placenta pour passer dans la circulation fœtale (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **Pharmacocinétique**).

#### *Théophylline*

Chez les nouveau-nés antérieurement traités avec de la théophylline, les concentrations plasmatiques initiales de caféine doivent être dosées avant l'instauration du traitement avec le citrate de caféine, car les enfants prématurés métabolisent la théophylline en caféine.

### Système cardiovasculaire

### *Réactions cardiovasculaires*

Des études ont montré que la caféine augmente la fréquence cardiaque, le débit ventriculaire gauche et le volume d'éjection. Par conséquent, le citrate de caféine doit être utilisé avec prudence chez les nouveau-nés ayant une maladie cardiovasculaire connue. Il existe des données probantes que la caféine provoque des tachyarythmies chez les sujets prédisposés. Chez les nouveau-nés, il s'agit habituellement d'une simple tachycardie sinusale. Le citrate de caféine doit être administré avec prudence si des troubles du rythme inhabituels ont été observés sur un tracé de cardiocardiographie (CTG) avant la naissance du bébé.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Le citrate de caféine entraîne une augmentation généralisée du métabolisme qui peut se traduire par une augmentation des besoins énergétiques et nutritionnels au cours du traitement.

La diurèse et la perte d'électrolytes induites par le citrate de caféine peuvent nécessiter la correction des perturbations hydroélectrolytiques.

### **Système digestif**

#### *Entérocolite nécrosante*

L'entérocolite nécrosante est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les nouveau-nés prématurés. Selon certaines publications, une association serait possible entre l'utilisation de méthylxanthines et le développement de l'entérocolite nécrosante. Toutefois, un lien de causalité entre l'utilisation de caféine ou de méthylxanthine et l'entérocolite nécrosante n'a pas été établi. En ce qui concerne tous les prématurés, ceux qui ont été traités avec du citrate de caféine doivent être étroitement surveillés pour dépister l'apparition d'une entérocolite nécrosante (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le citrate de caféine doit être utilisé avec prudence chez les nourrissons souffrant de reflux gastro-œsophagien, car le traitement peut exacerber cette affection. De plus, les médicaments qui diminuent les sécrétions d'acide gastriques peuvent en théorie augmenter le risque d'entérocolite nécrosante (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Fonction hépatiques / biliaires / pancréatiques**

#### *Insuffisance hépatique*

Le citrate de caféine doit être administré avec prudence chez les nouveau-nés prématurés ayant une altération de la fonction rénale ou de la fonction hépatique. Dans une étude sur l'innocuité après autorisation de mise en marché, la fréquence des réactions indésirables chez un petit nombre de grands prématurés atteints d'insuffisance hépatique / rénale a semblé supérieure à celle des nourrissons prématurés sans atteinte de ces organes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Pharmacocinétique**). Les doses doivent être adaptées en fonction des concentrations plasmatiques de caféine, qui doivent être l'objet d'une surveillance, pour éviter une toxicité dans cette population de patients.

Chez les grands prématurés, la clairance de la caféine ne dépend pas de la fonction hépatique. Le

métabolisme hépatique de la caféine se développe progressivement au cours des semaines suivant la naissance et chez les nourrissons plus âgés, une maladie hépatique peut indiquer la nécessité de surveiller les taux de caféine plasmatique et d'ajuster la dose (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **Pharmacocinétique**).

## **Système nerveux**

### *Convulsions*

La caféine est un stimulant du système nerveux central et on a signalé des crises convulsives liées au surdosage de caféine. Il y a lieu de faire preuve d'une extrême prudence quand on utilise le citrate de caféine chez les nouveau-nés présentant des troubles convulsifs.

## **Système rénal**

Le risque d'accumulation est augmenté en présence d'un trouble de la fonction rénale. Une diminution de la dose d'entretien quotidienne de citrate de caféine est nécessaire et cette dose doit être guidée par les dosages de caféine plasmatique.

Veillez consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Troubles hépatiques / biliaires / pancréatiques**.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Sans objet, car cette population n'est pas pertinente dans le cadre des indications concernant les nouveau-nés prématurés.

### **7.1.2 Allaitement**

La caféine est excrétée dans le lait maternel et traverse facilement le placenta vers la circulation fœtale (voir **Pharmacocinétique**).

Les mères qui allaitent les nouveau-nés traités avec du citrate de caféine ne doivent pas ingérer d'aliments ou de boissons contenant de la caféine ou des médicaments contenant de la caféine (voir la section **Grossesse et allaitement**), dans la mesure où la caféine est excrétée dans le lait maternel (voir **Pharmacocinétique**).

### **7.1.3 Population pédiatrique**

Citrate de caféine injection USP est administré aux nouveau-nés prématurés. Citrate de caféine injection USP n'est pas indiqué pour les autres groupes d'âge.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu sur les effets indésirables**

Dans une étude d'innocuité après mise en marché, les effets indésirables ont été plus fréquents dans les sous-groupes de patients présentant des atteintes d'organes.

### **8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques**

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables pourraient ne pas refléter les taux observés en pratique et ils ne doivent pas être comparés aux taux décrits dans d'autres essais cliniques pour d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables issus des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et pour estimer les taux.

### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans les études à court et long terme publiées et tirés d'une étude d'innocuité après autorisation de mise en marché qui peuvent être associés au citrate de caféine sont numérotés ci-dessous. Le classement suit la méthode de MedDRA, par groupe d'organes/systèmes et terme préféré.

**Tableau 2 : Effets indésirables**

Groupe d'organes/système	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Sepsie	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent
	Hypoglycémie, absence de croissance normale, intolérance alimentaire	Fréquence indéterminée
Troubles du système nerveux	Convulsion	Peu fréquent
	Irritabilité, sensation de nervosité, agitation, lésions cérébrales	Fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
	Arythmie	Peu fréquent
	Augmentation du débit ventriculaire gauche et augmentation du volume d'éjection systolique	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Régurgitation, augmentation de l'aspiration gastrique, entérococolite nécrosante	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite au site de perfusion, inflammation au site de perfusion	Fréquent
Investigations	Augmentation de la diurèse, du sodium et du calcium urinaires; baisse de l'hémoglobine et de la thyroxine	Fréquence indéterminée

La fréquence est définie ainsi : très fréquent ( $\geq 1 / 10$ ), fréquent ( $\geq 1 / 100$  à  $\leq 1 / 10$ ), peu fréquent ( $\geq 1 / 1\,000$  à  $\leq 1 / 100$ ), rare ( $\geq 1 / 10\,000$  à  $\leq 1 / 1\,000$ ), très rare ( $\leq 1 / 10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

### Description d'effets indésirables sélectionnés

Entérococolite nécrosante : l'entérococolite nécrosante est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les nouveau-nés prématurés. Selon certaines publications, une association serait possible entre l'utilisation de méthylxanthines et le développement de l'entérococolite nécrosante. Toutefois, un lien de causalité entre l'utilisation de caféine ou de méthylxanthine et l'entérococolite nécrosante n'a pas été établi.

Au cours d'une étude à double insu contrôlée par placebo du citrate de caféine chez 85 nourrissons prématurés (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), l'entérococolite nécrosante a été diagnostiquée pendant la phase à double insu de l'étude chez deux nourrissons recevant le traitement actif et un nourrisson recevant le placebo; et chez trois nourrissons recevant la caféine pendant la phase ouverte de l'étude. Trois des nourrissons ayant développé une entérococolite nécrosante au cours de l'étude sont décédés. Une grande étude multicentrique (n = 2006) étudiant l'évolution à long terme des nourrissons nés prématurés et traités avec du citrate de caféine

(voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**) n'a pas indiqué d'augmentation de la fréquence de l'entéocolite nécrosante dans le groupe recevant la caféine par rapport à celui recevant le placebo. Comme pour tous les prématurés, ceux qui ont été traités avec du citrate de caféine doivent être étroitement surveillés pour dépister l'apparition d'une entéocolite nécrosante (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La caféine pourrait supprimer la synthèse de l'érythropoïétine et donc réduire la concentration en hémoglobine en cas de traitement prolongé.

Des chutes transitoires de la thyroxine (T<sub>4</sub>) ont été constatées chez des nourrissons au début du traitement, mais elles n'ont pas persisté lors de la poursuite du traitement.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de la santé de déclarer les effets indésirables suspectés en se rendant sur la page Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html#a1>) où ils pourront obtenir de l'information sur la déclaration en ligne, par courrier ou par fax; ou par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

### **8.3 Effets indésirables moins fréquents**

Les effets indésirables moins fréquents dans les essais cliniques sont énumérés dans le Tableau 2.

### **8.6. Effets indésirables après la mise en marché**

Au cours d'une étude de l'innocuité après autorisation de la mise en marché sur 506 nourrissons prématurés traités avec Citrate de caféine injection USP, des données sur l'innocuité ont été collectées sur 31 grands prématurés atteints d'insuffisance rénale / hépatique. Les effets indésirables sont apparus plus fréquents dans ce sous-groupe ayant des atteintes d'organes que dans d'autres groupes observés de nourrissons sans atteinte des organes. On a principalement signalé des troubles cardiaques (tachycardie, incluant un cas unique d'arythmie).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Vue d'ensemble**

Le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est le principal enzyme impliqué dans le métabolisme de la caféine chez les humains. Par conséquent, la caféine a la possibilité d'interagir avec les substances actives qui sont des substrats du CYP1A2, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP1A2.

Cependant, le métabolisme de la caféine est limité chez les prématurés en raison de l'immaturité de leur système enzymatique hépatique. Bien qu'on ne dispose que de peu de données sur les interactions entre la caféine et les autres substances actives chez les nouveau-nés prématurés, de plus faibles doses de citrate de caféine peuvent être nécessaires après la coadministration de substances actives qui sont connues pour ralentir l'élimination de la caféine chez les adultes (p. ex., cimétidine et kétoconazole) et de plus fortes doses de citrate de caféine peuvent être nécessaires après l'administration concomitante de substances actives augmentant l'élimination de la caféine (p. ex., phénobarbital et phénytoïne). En cas de doutes sur de possibles interactions, les concentrations plasmatiques de caféine doivent être mesurées.

Dans la mesure où une prolifération bactérienne excessive dans le tube digestif est associée au développement de l'entéocolite nécrosante, l'administration concomitante de citrate de caféine avec des médicaments qui suppriment la sécrétion acide de l'estomac (bloqueurs des récepteurs de l'histamine H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) peut en théorie augmenter le risque d'entéocolite nécrosante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES**).

### 9.3 Interactions médicament-médicament

Une interconversion de caféine en théophylline survient chez les nouveau-nés prématurés. Ces substances actives ne doivent pas être utilisées de façon concomitante.

**Tableau 3 : Interactions médicament-médicament connues**

Citrate de caféine	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Théophylline	Théorique	La théophylline est métabolisée en caféine.	Chez les nouveau-nés antérieurement traités avec de la théophylline, les concentrations plasmatiques initiales de caféine doivent être dosées avant l'instauration du traitement avec le citrate de caféine, car les enfants prématurés métabolisent la théophylline en caféine.

### 9.4 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction du médicament avec les aliments n'a été établie.

### 9.5 Interactions médicament-herbe médicinale/plante

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales / plantes n'a été établie.

### 9.6 Incidence du médicament sur les essais en laboratoire

Il a été établi que le médicament avait une incidence sur les essais en laboratoire.

## 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le citrate de caféine appartient à la classe pharmacothérapeutique des psychoanaleptiques, produits dérivés de la xanthine Code ATC : N06BC01.

### 10.1 Mécanisme d'action

Du point de vue structurel, la caféine est apparentée aux méthylxanthines théophylline et théobromine. La plupart de ses effets ont été attribués à l'antagonisme des récepteurs de l'adénosine, des deux sous-types A<sub>1</sub> et A<sub>2A</sub>, qui a été démontré dans des tests de liaison aux récepteurs et observés aux concentrations approchant celles obtenues dans les conditions thérapeutiques de cette indication.

### 10.2 Propriétés pharmacodynamiques

La principale action de la caféine est d'agir comme stimulant du SNC. C'est l'effet de base de la caféine dans l'apnée de la prématurité, pour lequel plusieurs modes d'action ont été proposés, notamment : (1) la stimulation du centre de la respiration, (2) l'augmentation de la ventilation minute, (3) la réduction du seuil de l'hypercapnie, (4) une augmentation de la réponse à l'hypercapnie, (5) une augmentation du tonus des muscles squelettiques, (6) une réduction de la fatigue du diaphragme, (7)

une augmentation de la vitesse du métabolisme et (8) une augmentation de la consommation d'oxygène.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de citrate de caféine chez les nourrissons nés prématurés**

	$C_{max}$	$T_{max}$	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
<b>Moyenne de dose unique</b>	6 à 10 mg / L	30 min à 2 h	Nouveau-nés : 3 à 4 jours  9 mois : 5 heures			0,8 à 0,9 L / kg

Le citrate de caféine se dissocie facilement dans une solution aqueuse. Le radical citrate est rapidement métabolisé après perfusion ou ingestion.

**Absorption :** L'effet de la caféine provenant du citrate de caféine apparaît quelques minutes après le début de la perfusion. Après administration par voie orale de 10 mg de caféine base / kg poids corporel à des nourrissons prématurés, la concentration plasmatique maximum de caféine ( $C_{max}$ ) allait de 6 à 10 mg / L et le délai moyen pour atteindre le pic de concentration ( $t_{max}$ ) allait de 30 min à 2 h. L'ampleur de l'absorption n'est pas affectée par la formule nutritive utilisée, mais le  $t_{max}$  peut-être allongé.

**Distribution :** La caféine est rapidement distribuée dans le cerveau après administration de citrate de caféine. Les concentrations de caféine dans le liquide céphalo-rachidien des nouveau-nés prématurés est proche de leurs concentrations plasmatiques. Le volume moyen de distribution ( $V_d$ ) de la caféine chez les nourrissons (0,8 à 0,9 L / kg) est légèrement supérieur à celui des adultes (0,6 L / kg). Il n'y a pas de données disponibles sur la liaison aux protéines plasmatiques chez les nouveau-nés ou nourrissons. Chez l'adulte, la liaison aux protéines plasmatiques moyenne in vitro publiée est d'environ 36 %.

La caféine traverse facilement le placenta et passe dans la circulation sanguine du fœtus; elle est excrétée dans le lait maternel.

**Métabolisme :** Le métabolisme de la caféine est très limité chez les nouveau-nés prématurés en raison de l'immaturation de leur système enzymatique hépatique et l'essentiel de la substance active est éliminé dans l'urine. Le cytochrome hépatique P450 1A2 (CYP1A2) est impliqué dans la biotransformation de la caféine chez les individus plus âgés.

Une interconversion de caféine en théophylline a été décrite chez les nouveau-nés prématurés; les concentrations de caféine sont approximativement égales à 25 % des concentrations de théophylline après administration de théophylline, et environ 3 % à 8 % de la caféine administrée devraient se transformer en théophylline.

**Élimination :** Chez les bébés, l'élimination de la caféine est beaucoup plus lente que chez les adultes en raison d'une fonction hépatique et/ou rénale immature. Chez les nourrissons nouveau-nés, la clairance de la caféine est presque entièrement due à l'excrétion rénale. La demi-vie

moyenne ( $t_{1/2}$ ) et la fraction excrétée sous forme inchangée ( $A_e$ ) de la caféine dans l'urine des nourrissons sont inversement proportionnelles à l'âge gestationnel / post-menstruel. Chez les nouveau-nés, le  $t_{1/2}$  est d'environ 3 à 4 jours et l' $A_e$  est d'environ 86 % (dans un délai de 6 jours). À l'âge de 9 mois, le métabolisme de la caféine est proche de celui observé chez les adultes ( $t_{1/2} = 5$  heures et  $A_e = 1$  %).

Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de la caféine chez les nouveau-nés prématurés ayant une altération de la fonction hépatique ou rénale.

En présence d'une altération significative de la fonction rénale, considérant le risque accru d'accumulation, il est nécessaire d'administrer une dose d'entretien quotidienne de caféine moindre et la posologie doit être guidée par la mesure du taux de caféine dans le sang. Chez les nourrissons prématurés présentant une hépatite cholestatique, une demi-vie d'élimination prolongée de la caféine avec augmentation des taux plasmatiques au-dessus de la limite normale a été constatée, incitant à faire preuve d'une prudence particulière dans le choix des doses pour ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### ***Populations particulières et états pathologiques***

***Patients pédiatriques*** : Citrate de caféine injection USP ne doit être utilisé que chez les nourrissons prématurés. Citrate de caféine injection USP n'est pas indiqué pour les autres groupes d'âge.

***Gériatrie*** : Citrate de caféine injection USP est seulement indiqué pour les nourrissons prématurés.

***Grossesse et allaitement*** : Dans les études chez l'animal, la caféine à fortes doses s'est avérée embryotoxique et tératogène. Ces effets ne sont pas pertinents en ce qui concerne l'administration à court terme à des doses thérapeutiques chez une population de nourrissons prématurés (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). La caféine est excrétée dans le lait maternel et traverse facilement le placenta vers la circulation fœtale (voir **Pharmacocinétique**). Les mères qui allaitent des nouveau-nés traités avec le citrate de caféine ne doivent pas ingérer d'aliments, de boissons ou de médicaments contenant de la caféine. Chez les nourrissons nés de mères ayant consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement, les concentrations plasmatiques initiales de caféine doivent être mesurées avant l'instauration d'un traitement avec le citrate de caféine (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

***Insuffisance hépatique*** : Veuillez consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Troubles hépatiques / biliaires / pancréatiques**.

***Insuffisance rénale*** : Veuillez consulter **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Insuffisance rénale**.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Conserver les fioles n'ayant pas été ouvertes à des températures entre 15 °C et 30 °C. Le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture de la fiole.

Les solutions parentérales doivent être inspectées visuellement à la recherche de particules en suspension et d'un changement de couleur avant administration. La solution ne doit pas être utilisée si elle présente un changement de couleur ou des corps étrangers.

Pour usage unique seulement. Toute portion non utilisée laissée dans la fiole doit être éliminée. Les portions non utilisées ne doivent pas être conservées pour une administration ultérieure.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de manipulation.

## PARTIE II RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

#### Substances pharmaceutiques

**Dénomination commune :** Caféine

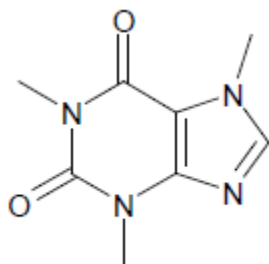
**Nom chimique :** 1,3,7-Triméthyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**

**Formule moléculaire :** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 194,2

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** la caféine se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou presque blanche ou de cristaux d'aspect soyeux, blancs ou presque blancs. La solubilité de la caféine est modérée dans l'eau; elle est très soluble dans l'eau bouillante et légèrement soluble dans l'éthanol (96 pour cent). Elle se dissout dans une solution concentrée de benzoates ou salicylates alcalins. La plage de fusion de la caféine est de 235 °C à 239 °C.

**Dénomination commune :** Citrate de caféine (*formé in situ*)

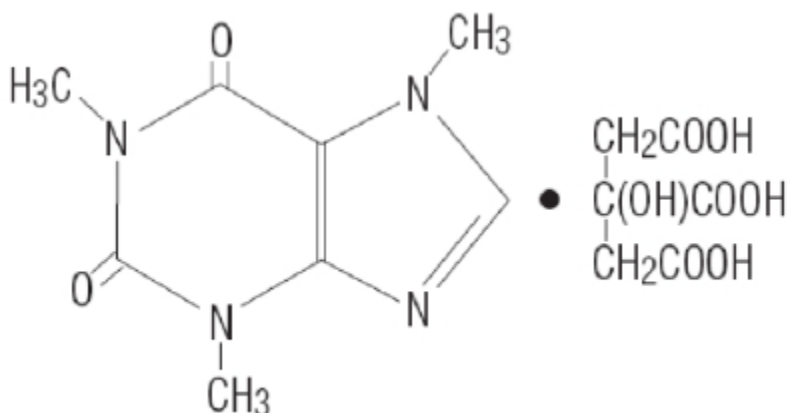
**Nom chimique :** 2-hydroxypropane-1,2,3-acide tricarboxylique; 1,3,7-triméthylpurine-2,6-dione

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**

**Formule moléculaire :** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>

**Masse moléculaire :** 386,31

**Formule développée :**



## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Plan de l'essai clinique et données démographiques de l'étude

L'efficacité clinique du citrate de caféine a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu comparant le citrate de caféine au placebo chez 85 nourrissons prématurés (âge gestationnel de 28 à < 33 semaines) atteints d'apnée de la prématurité. Les nourrissons ont reçu une dose initiale de 20 mg / kg de citrate de caféine par voie intraveineuse. Une dose d'entretien quotidienne de 5 mg / kg de citrate de caféine a ensuite été administrée par voie intraveineuse ou orale (par une sonde d'alimentation) pendant une période allant jusqu'à 10-12 jours. Le protocole permettait de « sauver » les nourrissons avec une dose de citrate de caféine en traitement ouvert si leur apnée restait non contrôlée. Dans ce cas, les nourrissons recevaient une deuxième dose de charge de 20 mg / kg de citrate de caféine après le Jour 1 de traitement et avant le Jour 8 du traitement.

**Tableau 5 - Résumé de données démographiques des patients des essais cliniques pour Apnée primaire**

Type d'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Patients de l'étude (n)	Âge en semaines (/période)	Sexe
Comparaison prospective, randomisée, à double insu contre placebo, à groupes parallèles, avec phase de secours ouverte	Caféine : dose initiale de citrate de caféine 20 mg / kg IV suivie d'une dose de 5 mg / kg / jour par voie orale; I.V., voie orale; Jusqu'à 10 jours	[Évaluation de l'efficacité] 82 nourrissons : Caféine 45, Placebo 37  [Évaluation de l'innocuité] 85 nourrissons : Caféine 46, Placebo 39	28 à 32	Efficacité Caféine Sexe masculin : 55,6 % Sexe féminin : 44,4 % Placebo Sexe masculin : 70,3 % Sexe féminin : 29,7 %

## **14.2 Résultats de l'étude**

Le nombre de nourrissons sur une période totale de 7 à 10 jours ayant connu une baisse des épisodes d'apnée d'au moins 50 % ou une élimination de l'apnée était nettement supérieur dans le groupe recevant le citrate de caféine à celui du groupe placebo (68,9 % c. 43,2 %,  $p = 0,02$  et 24,4 % c. 0 %,  $p = 0,005$  respectivement).

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque majeur pour les humains à partir des études sur la toxicité de doses répétées de caféine. Cependant, des convulsions ont été induites chez les rongeurs à fortes doses. Aux doses thérapeutiques, certains changements comportementaux ont été induits chez des rats nouveau-nés, le plus probablement à cause d'une augmentation de l'expression du récepteur de l'adénosine, persistant jusqu'à l'âge adulte. La caféine n'a été associée à aucun risque mutagène ou oncogène. Le risque tératogène et les effets sur les capacités de reproduction observés chez les animaux ne sont pas pertinents dans le cadre de cette utilisation chez une population de nourrissons prématurés.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. Peyona (perfusion / voie orale, 20 mg / mL), numéro de contrôle de soumission 225810, Monographie de produit, Chiesi Farmaceutici SpA. 2020 mars 03.

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### Pr CITRATE DE CAFÉINE INJECTION USP

Lisez ceci soigneusement avant d'administrer **Pr Citrate de caféine injection USP** à votre nourrisson. Cette notice n'est qu'un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez du problème médical de votre bébé et de son traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouvelles informations concernant **Pr Citrate de caféine injection USP**.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Le citrate de caféine :
  - augmente la quantité de sang pompée par le cœur;
  - augmente le métabolisme, ce qui peut entraîner des besoins plus grands en énergie et en nutrition au cours du traitement;
  - appartient au groupe de médicaments connus sous le nom de méthylxanthines. Les méthylxanthines ont été associées au développement de l'entérocolite nécrosante; une maladie grave qui affecte l'intestin des bébés prématurés;
  - est un stimulant du système nerveux central et peut causer des crises convulsives.
- Si votre bébé a des problèmes rénaux, le risque d'accumulation de la caféine dans le corps de votre bébé est augmenté.

#### Qu'est-ce que Citrate de caféine injection USP et pourquoi est-il utilisé?

- **Citrate de caféine injection USP** est utilisé pour le traitement des interruptions de la respiration chez les bébés prématurés (apnée).

#### Comment agit Citrate de caféine injection USP?

L'apnée se produit chez les bébés prématurés lorsque les centres de la respiration ne sont pas encore complètement développés dans le cerveau du bébé. Citrate de caféine injection USP contient du citrate de caféine. La caféine agit comme stimulant du système nerveux central. Elle stimule les centres de la respiration du cerveau ce qui aide le bébé à respirer.

#### Quels sont les ingrédients de Citrate de caféine injection USP :

Ingrédients médicinaux : citrate de caféine

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique monohydraté, citrate de sodium, eau ppi

#### Citrate de caféine injection USP est disponible dans les formes posologiques suivantes :

Solution : 20 mg / mL

#### Ne pas utiliser Citrate de caféine injection USP si vous êtes :

- Allergique au citrate de caféine ou à n'importe lequel des autres ingrédients de Citrate de caféine injection USP (voir **Quels sont les ingrédients de Citrate de caféine injection USP**).

**Pour contribuer à éviter les effets indésirables et assurer une bonne utilisation, parlez avec votre professionnel de la santé de votre bébé avant d'administrer Citrate de caféine injection USP à votre bébé. Parlez-lui de toutes les maladies ou problèmes de santé que votre bébé pourrait avoir, y compris si :**

- votre nouveau-né a été traité avec de la théophylline;
- votre nouveau-né souffre de crises convulsives;
- vous (la mère) avez consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement;
- vous avez un nourrisson prématuré qui est atteint d'une maladie cardiaque ou vous avez eu des troubles du rythme cardiaque inhabituels avant la naissance du bébé;
- votre nouveau-né a des problèmes rénaux ou hépatiques;
- votre nouveau-né régurgite fréquemment (retour des aliments avalés dans la bouche);
- votre nouveau-né produit plus d'urine que normalement;
- votre nouveau-né prend peu de poids ou mange peu.

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

**Allaitement :** si vous (la mère) allaitez pendant que votre nourrisson est traité avec Citrate de caféine injection USP, vous ne devez pas boire de café ni prendre d'autres produits riches en caféine, car la caféine passe dans le lait maternel.

**Parlez à votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

**Les produits suivants peuvent interagir avec Citrate de caféine injection USP :**

- théophylline (utilisée pour le traitement des difficultés de respiration). Ce médicament peut augmenter le risque de maladie intestinale grave (entérocolite nécrosante) qui affecte l'intestin des bébés prématurés quand il est administré avec des médicaments utilisés pour traiter une maladie gastrique (tels que les bloqueurs des récepteurs de l'histamine H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons qui réduisent la sécrétion acide de l'estomac). Si votre nouveau-né a déjà été traité avec de la théophylline, vous devez en informer son médecin traitant;
- médicaments qui réduisent la quantité de caféine éliminée par le corps comme :
  - cimétidine (utilisée pour le traitement des troubles gastriques);
  - kétoconazole (utilisé pour le traitement des infections fongiques).
- médicaments qui augmentent la quantité de caféine éliminée par le corps comme :
  - phénobarbital (utilisé pour le traitement de l'épilepsie);
  - phénytoïne (utilisée pour le traitement de l'épilepsie).

N'utilisez pas les médicaments suivants pendant le traitement avec Citrate de caféine injection USP. Si votre bébé prend l'un de ces médicaments, le médecin peut devoir ajuster la dose ou changer l'un des médicaments pour quelque chose d'autre.

## Comment administrer Citrate de caféine injection :

### Citrate de caféine injection USP doit être utilisé uniquement :

- après l'élimination des autres causes d'apnée ou le traitement correct de l'apnée par le médecin de votre bébé;
- sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience en soins intensifs néonataux;
- dans une unité de soins intensifs néonataux dans laquelle l'équipement nécessaire est disponible pour la surveillance et le monitoring des bébés.

### Dose habituelle :

Le médecin de votre bébé décidera de :

- la quantité de Citrate de caféine injection à administrer à votre bébé. La dose dépend du poids corporel de votre bébé;
- la durée du traitement. Le médecin de votre bébé doit cesser le traitement avec Citrate de caféine injection quand votre bébé aura cessé d'avoir des accès d'apnée pour 5 à 7 jours.

La dose de départ habituelle est de 20 mg par kg de poids corporel (équivalent à 1 mL par kg de poids corporel) administré en une dose.

- La dose de départ sera administrée dans une perfusion intraveineuse contrôlée au moyen d'une pompe à seringue électrique ou d'un autre dispositif de perfusion permettant de contrôler la dose. On appelle également la méthode un « goutte-à-goutte ».

La dose d'entretien habituelle est de 5 mg par kg de poids corporel (équivalent à 0,25 mL par kg de poids corporel) administrée toutes les 24 heures.

- Après la dose de départ, la dose d'entretien peut être administrée par perfusion intraveineuse ou par voie orale (par la bouche).

Le médecin de votre bébé pourrait avoir besoin de faire des tests sanguins pour vérifier le taux de caféine dans le sang de votre bébé. Cela lui permettra de s'assurer que la quantité appropriée de Citrate de caféine injection est administrée.

### Surdose :

Si vous pensez qu'on a administré trop de Citrate de caféine injection à votre bébé, communiquez immédiatement avec le professionnel de la santé de votre bébé.

Si votre bébé reçoit une dose de Citrate de caféine injection trop grande, il pourrait avoir les symptômes suivants :

- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie),
- taux bas de potassium dans le sang (hypokaliémie),
- tremblements des mains et des pieds,

- sensation d'agitation,
- tension musculaire et spasmes musculaires,
- raidissement et contraction des muscles suivis de spasmes incontrôlés (mouvements tonico-cloniques),
- mouvements incontrôlés de la mâchoire et des lèvres,
- respiration rapide (tachypnée),
- fréquence cardiaque (tachycardie),
- vomissements,
- problèmes gastriques,
- fièvre,
- sensation de nervosité,
- taux élevé de certaines substances chimiques dans le sang (urée),
- augmentation du nombre de certaines cellules dans le sang (globules blancs),
- crises convulsives.

Vous devez informer votre médecin **immédiatement** si vous remarquez l'un de ces symptômes chez votre bébé.

**Quels sont les effets indésirables éventuels liés à l'utilisation de Citrate de caféine injection :**

La liste suivante ne comprend pas tous les effets indésirables éventuels que votre bébé pourrait éprouver en prenant Citrate de caféine injection. Si votre bébé éprouve des effets indésirables qui ne figurent pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

<b>Effets indésirables graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : soif, miction fréquente, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		<b>X</b>	
<b>Phlébite au site de perfusion, inflammation au site de perfusion</b> (dilatation d'une veine) : douleur, sensibilité, rougeur ou gonflement		<b>X</b>	
<b>Tachycardie</b> (fréquence cardiaque anormalement élevée)		<b>X</b>	

<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Arythmie</b> (rythme cardiaque anormal) : fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière		<b>X</b>	
<b>Convulsion</b> : crise convulsive, spasmes, tremblements et accès (manifestations brusques)		<b>X</b>	
<b>FRÉQUENCE INDÉTERMINÉE</b>			
Surdité		<b>X</b>	
<b>Hypoglycémie</b> (taux bas de sucre dans le sang) : absence de croissance normale, intolérance alimentaire		<b>X</b>	
<b>Augmentation du débit ventriculaire gauche et augmentation du volume d'éjection systolique</b> (augmentation de la quantité de sang pomp�e par le ventricule gauche du cœur en une contraction)		<b>X</b>	
Irritabilité, sensation de nervosité, agitation, lésions cérébrales		<b>X</b>	
<b>Régurgitation</b> (retour des aliments avalés dans la bouche), augmentation de l'aspiration gastrique		<b>X</b>	
<b>Entérocolite nécrosante</b> (maladie grave qui affecte l'intestin) : gonflement et changement de couleur de l'abdomen, sang dans les selles, diarrhée, vomissement		<b>X</b>	
<b>Sepsie</b> (infection du sang) : fièvre ou étourdissement, frissons, température corporelle très élevée ou très basse, peu ou pas d'urine, pression sanguine basse, palpitations, respiration rapide, fréquence cardiaque élevée		<b>X</b>	
Augmentation de la diurèse, du sodium et du calcium urinaires; baisse de l'hémoglobine, <b>baisse de la thyroxine</b> (résultats du labo anormaux en ce qui concerne la thyro�ide)		<b>X</b>	

Si votre bébé éprouve un symptôme gênant ou un effet indésirable qui ne figure pas sur cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets indésirables**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable suspecté associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour avoir de l'information sur la déclaration en ligne, par courrier ou par fax; ou
- composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la gestion des effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médicaux.*

### **Conservation :**

La conservation de Citrate de caféine injection sera assurée par le médecin. Il sera conservé entre 15 °C et 30 °C.

### **Si vous voulez avoir plus d'information sur Citrate de caféine injection :**

- Parlez à votre professionnel de la santé;
- Vous trouverez la monographie complète du produit qui a été préparée pour les professionnels de la santé et inclut les présents renseignements sur le médicament destinés au patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en composant le 1-800-363-0584 pour joindre le sponsor Laboratoires Omega Limité.

Cette notice a été préparée par Omega Laboratoires

Limité Dernière révision : 20 avril 2022.