

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KAFESİT 20 mg/mL IV enjeksiyon için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir mililitresinde,

Etkin madde:

Kafein 10 mg (20 mg kafein sitrata eşdeğer)

içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat 8.3 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl çözelti.

Renksiz, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KAFESİT, gestasyon yaşı 28 ila <33 hafta arasında olan bebeklerdeki prematüre apnesinin kısa vadeli tedavisinde kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kafein sitrat enjeksiyonuna başlanmasından önce, daha önce teofilin ile tedavi edilen bebeklerde kafeinin başlangıç serum seviyeleri ölçülmelidir zira vaktinden önce doğan bebekler teofilini kafeine metabolize etmektedir. Aynı şekilde doğumdan önce kafein tüketen annelerin bebeklerinde kafeinin başlangıç serum seviyeleri ölçülmelidir zira kafein plasentayı kolayca aşmaktadır.

Kafein sitratın önerilen yükleme dozu ve idame dozları aşağıdadır:

	Kafein Sitrat dozu	Kafein Sitrat dozu	Uygulama yolu	Sıklık
Yükleme dozu	1 mL/kg	20 mg/kg	intravenöz* (30 dakika boyunca)	Bir kere
İdame dozu	0.25 mL/kg	5 mg/kg	intravenöz* (10 dakika boyunca) veya oral olarak	24 saatte bir **

* şırınga infüzyon pompası kullanılarak

**yükleme dozundan 24 saat sonra başlayarak

KAFEİN BAZININ DOZUNUN KAFEİN SİTRAT OLARAK İFADE EDİLEN DOZUN YARISI OLDUĞUNU UNUTMAYIN (mesela 20 mg kafein sitrat 10 mg kafein bazına eşdeğerdir.)

Toksisitenin önlenmesi için tedavi boyunca kafeinin serum konsantrasyonlarının periyodik bir şekilde takip edilmesi gerekebilmektedir. 50 mg/L üzerindeki serum seviyelerinde ciddi toksisite ortaya çıkabilmektedir.

Kafein sitrat enjeksiyonu, uygulama öncesinde partiküllü madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Rengi farklı çözelti veya göze görülen partiküllü madde içeren flakonlar imha edilmelidir.

Uygulama şekli:

Damar içine (intravenöz) uygulanır.

Sadece tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Uygulama öncesi KAFESİT'in steril enjektör filtresinden süzülmesi önerilir. Kullanım sonrası bu filtreler atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan yenidoğanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu popülasyonla gerçekleştirilmiş klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bu popülasyonda toksisiteden kaçınmak için kafeinin serum konsantrasyonları takip edilmelidir ve kafein sitratın doz uygulaması ayarlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

KAFESİT, içeriğindeki maddelerden herhangi birisine karşı aşırı hassasiyet gösteren hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, incelenen 85 bebekte (kafein=46, plasebo=39) altı nekrotizan enterokolit vakası gelişmiştir. Bunlardan üç tanesi ölümlle sonuçlanmıştır. Nekrotizan enterokoliti olan altı hastadan beşi kafein sitrata randomize edilmiş veya maruz kalmıştır.

Yayınlanmış literatürdeki raporlar, metilksantin kullanımı ve nekrotizan enterokolit gelişimi arasındaki olası bir ilişkiye dair bir soru akla getirmektedir. Ancak metilksantin kullanımı ve nekrotizan enterokolit gelişimi arasında herhangi bir nedensel ilişki saptanmamıştır. Dolayısıyla vaktinden önce doğan tüm bebeklerde olduğu gibi, kafein sitratla tedavi edilen hastalar nekrotizan enterokolit gelişimi açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Önlemler

Genel

Prematüre apnesi bir dışlama tanısıdır. Kafein sitrata başlanmadan evvel apnenin diğer nedenleri (mesela merkezi sinir sistemi hastalıkları, birincil akciğer hastalığı, anemi, sepsis, metabolik bozukluklar, kardiyovasküler anormallikler veya obstrüktif apne) ekarte edilmeli veya uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

Kafein merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır ve aşırı doz kafein durumunda nöbetler yaşandığı bildirilmiştir. Nöbetli hastalıkları olan bebeklerde kafein sitrat dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır.

Plasebo kontrollü çalışmada prematüre apnesinin tedavi süresi 10 ila 12 günle sınırlandırılmıştır. Daha uzun tedavi sürelerinde kafein sitratın güvenlik ve etkinliği bilinmemektedir. Ani bebek ölümü sendromunun (SIDS) profilaktik tedavisinde veya mekanik solunum desteği alan bebeklerde ekstübasyon öncesinde kafein sitratın güvenlik ve etkinliği saptanmamıştır.

Kardiyovasküler

Plasebo kontrollü çalışmada herhangi bir kardiyak toksisite vakası bildirilmemekle birlikte, kafeinin kalp hızını, sol ventrikül debisini ve atım hacmini artırdığı yayınlanmış çalışmalarda gösterilmiştir. Dolayısıyla kardiyovasküler hastalığı olan bebeklerde kafein sitrat dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır.

Renal ve hepatik sistemler

Kafein sitrat, renal veya hepatik fonksiyonu bozuk olan bebeklerde dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır. Bu popülasyonda toksisiteden kaçınmak için kafeinin serum konsantrasyonları takip edilmelidir ve kafein sitratın doz uygulaması ayarlanmalıdır (bakınız KLİNİK FARMAKOLOJİ: *Eliminasyon ve özel popülasyonlar*).

Laboratuvar testleri

Kafein sitrata başlanmadan önce teofilinle tedavi edilen bebeklerde kafeinin başlangıç serum seviyeleri ölçülmelidir, zira erken doğan bebekler teofilini kafeine metabolize etmektedir. Aynı şekilde doğumdan önce kafein tüketen annelerin bebeklerinde kafeinin başlangıç serum seviyeleri ölçülmelidir, zira kafein plasentayı kolayca aşmaktadır.

Plasebo kontrollü klinik çalışmada kafein seviyeleri 8 ila 40 mg/L arasında değişmektedir. Kafeinin terapötik plazma konsantrasyonu aralığı plasebo kontrollü klinik çalışmada saptanamamıştır. Literatürde serum kafein seviyeleri 50 mg/L'ı aştığında ciddi toksisite olduğu bildirilmiştir. Toksisitenin önlenmesi için tedavi boyunca kafeinin serum konsantrasyonlarının periyodik biçimde takip edilmesi gerekli olabilmektedir.

Literatürde bildirilen klinik çalışmalarda, hipoglisemi ve hiperglisemi vakaları gözlemlenmiştir. Dolayısıyla kafein sitrat alan bebeklerde serum glikozunun periyodik biçimde takip edilmesi gerekli olabilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2), kafein metabolizmasında yer aldığı bilinen önemli bir enzimdir. Dolayısıyla kafeinin CYP1A2'nin substratı olan, CYP1A2'yi inhibe eden veya CYP1A2'yi indükleyen ilaçlarla etkileşim potansiyeli bulunmaktadır.

Vaktinden önce doğan bebeklerde kafeinle ilaç etkileşimleri konusunda çok az veri bulunmaktadır. Yetişkin verilerine dayanarak, kafein eliminasyonunu azalttığı bildirilen ilaçlarla (mesela simetidin ve ketokonazol) aynı zamanda uygulanırken daha düşük kafein dozları gerekebilir ve kafein eliminasyonunu artırdığı bildirilen ilaçlarla (mesela fenobarbital ve fenitoin) aynı zamanda uygulanırken daha yüksek kafein dozları gerekebilir

Ketoprofen ile aynı zamanda uygulanan kafein sağlıklı dört gönüllüde idrar hacmini düşürmüştür. Vaktinden önce doğan prematüre bebeklerde bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir. Kafein ve teofilin arasındaki karşılıklı dönüşüm, vaktinden önce doğan yenidoğanlarda bildirilmiştir. Bu ilaçların aynı zamanda kullanılması önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

İlaç almayan dişilerle çiftleşecek erkek sıçanlara çiftleşmeden önceki dört gün boyunca 50 mg/kg/gün (bebeklerde mg/m² bazında maksimum önerilen intravenöz yükleme dozuna yaklaşık olarak eşit) derialtına uygulanan kafein (kafein bazı olarak) erkek üreme performansında azalmaya ve embriyotoksisiteye neden olmuştur. Ayrıca yüksek doz oral kafeine uzun vadeli maruziyet (7 hafta içinde 3 g) sıçan testislerinde toksik olup, bu durum spermatojenik hücre dejenerasyonu ile kendini ortaya koymuştur.

Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan iki yıllık bir çalışmada, içme suyunda uygulanan (kafein bazı olarak) kafein, erkeklerde 102 mg/kg doza dek ve dişilerde 170 mg/kg doza dek karsinojenik değildir (bebeklerde mg/m² bazında maksimum önerilen intravenöz yükleme dozunun sırasıyla yaklaşık 2 ve 4 misli). C57BL/6 farelerde yapılan 18 aylık bir çalışmada, 55 mg/kg'e dek diyetel dozlarda tümöröjenisite kanıtı bulunmamıştır (bebeklerde mg/m² bazında maksimum önerilen intravenöz yükleme dozundan az).

Kafein (kafein bazı olarak) *in vivo* fare metafaz analizinde SCE/hücre metafazında kardeş kromatid değişimini (SCE) (maruziyet süresine bağlı olarak) artırmıştır. Kafein ayrıca bilinen mutajenlerin genotoksisitesini artırmıştır ve folatı eksik farelerde mikronükleus oluşumunu beş misli artırmıştır. Bununla birlikte, *in vitro* olarak Çin hamster over hücresinde (CHO) ve insan lenfosit testlerinde kafein kromozomal aberasyonları artırmamıştır ve sitotoksik konsantrasyonlar dışında *in vitro* CHO/hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) gene mutasyonu testinde mutajenik değildir. Ayrıca kafein *in vivo* fare mikronükleus testinde klastojenik değildir.

Gebelik dönemi:

Yetişkin hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebe farelere organogenez döneminde sürekli salınım pelletleriyle 50 mg/kg dozda (bebeklerde mg/m² bazında maksimum önerilen intravenöz yükleme dozundan az) uygulanan (kafein bazı olarak) kafein, fetüslerde düşük insidanda yarık damağa ve eksensefaliye yol açmıştır. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi bir şekilde kontrol edilen çalışmalar yapılmamıştır.

Laktasyon dönemi:

Emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır.

Kafeinin teratojenisitesi ile ilgili endişeler bebeklere uygulandığında önem taşımamaktadır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İlaç almayan dişilerle çiftleşecek erkek sıçanlara çiftleşmeden önceki dört gün boyunca 50 mg/kg/gün (bebeklerde mg/m² bazında maksimum önerilen intravenöz yükleme dozuna yaklaşık olarak eşit) derialtına uygulanan kafein (kafein bazı olarak) erkek üreme performansında azalmaya ve embriyotoksisiteye neden olmuştur. Ayrıca yüksek doz oral

kafeine uzun vadeli maruziyet (7 hafta içinde 3 g) sıçan testislerinde toksik olup, bu durum spermatojenik hücre dejenerasyonu ile kendini ortaya koymuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

KAFESİT, prematüre yenidoğanlar içindir. Bu nedenle bu bölüm uygulama dışıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Genel olarak, kontrollü çalışmanın çift kör periyodundaki advers olayların bildirilen sayısı kafein sitrat ve plasebo gruplarında benzerdir. Aşağıdaki tablo, kontrollü çalışmanın çift kör periyodunda ortaya çıkan ve kafein sitrat ile tedavi edilen hastalarda plaseboya nazaran daha sık olan advers olayları göstermektedir.

ÇİFT KÖR TEDAVİ SIRASINDA KAFEİN SİTRAT İLE TEDAVİ EDİLENLERDE PLASEBOYA NAZARAN DAHA SIK ORTAYA ÇIKAN ADVERS OLAYLAR

Advers OLAY (AO)	Kafein Sitrat N=46 n (%)	Plasebo N=39 n (%)
TÜM VÜCUTTA Kazaya bağlı yaralanma Beslenme intoleransı Sepsis	1 (2.2) 4 (8.7) 2 (4.3)	0 (0) 2 (5.1) 0 (0)
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM Kanama	1 (2.2)	0 (0)
SİNDİRİM SİSTEMİ Nekrotizan enterokolit Gastrit Gastrointestinal kanama	2 (4.3) 1 (2.2) 1 (2.2)	1 (2.6) 0 (0) 0 (0)
HEMATOLOJİK VE LENFATİK SİSTEM Dissemine intravasküler koagülasyon	1 (2.2)	0 (0)
METABOLİK VE BESLENME BOZUKLUKLARI Asidoz İyileşme anormalliği	1 (2.2) 1 (2.2)	0 (0) 0 (0)
SİNİR SİSTEMİ Serebral hemoraji	1 (2.2)	0 (0)
SOLUNUM SİSTEMİ Dispne Akciğer ödemi	1 (2.2) 1 (2.2)	0 (0) 0 (0)
DERİ VE EKLERİ Cilt kuruluğu Deri döküntüsü Cilt bütünlüğünün bozulması	1 (2.2) 4 (8.7) 1 (2.2)	0 (0) 3 (7.7) 0 (0)
DUYU ORGANLARI Prematüre retinopatisi	1 (2.2)	0 (0)
ÜROGENİTAL SİSTEM Böbrek yetmezliği	1 (2.2)	0 (0)

Yukarıdaki vakalara ek olarak, açık etiketli çalışma fazında kafein sitrat alan hastalarda üç nekrotizan enterokolit vakası teşhis edilmiştir. Çalışma sırasında nekrotizan enterokolit

gelişen bebeklerden üçü ölmüştür. Tümü de kafeine maruz kalmıştır. İkisi kafeine randomize edilmiştir ve bir plasebo hastasına kontrol altına alınamayan apne için “kurtarma ilacı” olarak açık etiketli kafein uygulanmıştır.

Yayınlanmış literatürde tanımlanan advers olaylar: Merkezi sinir sisteminin uyarılması (yani, irritabilite, huzursuzluk, asabiyet), kardiyovasküler etkiler (yani taşikardi, sol ventrikül debisinde ve atım hacminde artış), gastrointestinal etkiler (yani gastrik aspirasyon sıvısında artış, gastrointestinal intolerans), serum glikozunda değişiklikler (yani, hipoglisemi ve hiperglisemi) ve renal etkiler (yani, idrar akış hızında, kreatinin klirensinde ve sodyum ve kalsiyum atılımında artış). Yayınlanan uzun vadeli takip çalışmaları, kafeinin nörolojik gelişimi veya büyüme parametrelerini istenmeyen şekilde etkilediğini ortaya koymamıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımını takiben serum kafein seviyeleri yaklaşık 24 mg/L (irritabilite, yetersiz beslenme ve insomni bildirilen bir bebekle ilgili pazarlama sonrası spontan vaka raporu) ile 350 mg/L arasında değişmektedir. 50 mg/L üzerindeki serum seviyelerinde ciddi toksisite ortaya çıkmaktadır. (*bakınız 4.4 ve 4.2*). Literatürde vaktinden önce doğan bebeklerde kafein doz aşımından sonra bildirilen bulgu ve belirtiler arasında ateş, taşipne, sinirlilik, insomni, ekstremitelerde ince tremorlar, hipertoni, opistotonus, tonik-klonik hareketler, amaçsız çene ve dudak hareketleri, kusma, hiperglisemi, kanda üre azotunun yükselmesi ve total lökosit konsantrasyonunun yükselmesi bulunmaktadır.

Doz aşımı vakalarında nöbetler de bildirilmiştir. Bir kafein doz aşımı vakası intraventriküler hemorajinin gelişimi ile komplike olmuştur ve uzun vadeli nörolojik sekel bildirilmiştir. Bir diğer kafein sitrat doz aşımı vakasında (Yeni Zelanda'dan bildirilmiştir) 40 dakika içinde 600 mg kafein sitrat (yaklaşık 322 mg/kg) uygulanmış ve taşikardi, ST baskılanması, respiratuar distres, kalp yetmezliği, gastrik distansiyon, asidoz ve periferik intravenöz enjeksiyon bölgesinde şiddetli ekstremitelerde yanığı ve doku nekrozu ile komplike olmuştur. Vaktinden önce doğan bebeklerde kafeinin doz aşımı ile ilgili ölüm bildirilmemiştir.

Kafein doz aşımının tedavisi öncelikle semptomatik ve destek tedavisidir. Kan değişiminden sonra kafein seviyelerini azaldığı gösterilmiştir. Konvülsiyonlar, intravenöz diazepam veya pentobarbital sodyum gibi barbitürat uygulaması ile tedavi edilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ksantin Türevleri (SSS stimülanları)

ATC kodu: N06BC01

Kafein, yapısal olarak diğer metilksantinler, teofilin ve teobrominle alakalıdır. Bronşiyal düz kas gevşeticisi, SSS uyarıcısı, kalp kası uyarıcısı ve diüretiktir.

Prematüre apnesinde kafeinin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, çeşitli mekanizmalar öne atılmıştır: (1) solunum merkezinin uyarılması, (2) dakika ventilasyonunun artması, (3) hiperkapni eşliğinin azalması, (4) hiperkapni yanıtının artması, (5) iskelet kası tonusunun artması, (6) diyafram yorgunluğunun azalması, (7) metabolik hızın artması ve (8) oksijen tüketiminin artması.

Bu etkilerden pek çoğu, adenozin reseptörlerinin (hem A1 hem A2 alt-tipleri) kafeinle antagonizmasına atfedilmiştir. Bu durum reseptöre bağlanma testlerinde ortaya konmuştur ve terapötik olarak erişilene yakın konsantrasyonlarda gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Vaktinden önce doğan yeni doğmuş bebeklere 10 mg kafein bazı/kg ilacın oral uygulanmasının ardından, kafeinin pik plazma seviyesi (C_{max}) 6 ila 10 mg/L arasında değişmektedir. Pik konsantrasyona ulaşana dek geçen ortalama süre (T_{max}) 30 dakika ila 2 saat arasında değişmektedir. T_{max} , mama ile beslenmeden etkilenmemektedir. Mutlak biyoyararlanım ise vaktinden önce doğan bebeklerde tam olarak incelenmemiştir.

Dağılım:

Kafein hızla beyne dağılmaktadır. Erken doğan bebeklerin serebrospinal sıvısındaki kafein seviyeleri plazma seviyelerine yaklaşmaktadır. Kafeinin bebeklerdeki ortalama dağılım hacmi (0.8 ila 0.9 L/kg) yetişkinlerdekinden (0.6 L/kg) biraz daha yüksektir. Yenidoğanlar veya bebekler için plazma proteinine bağlanma verileri mevcut değildir. Yetişkinlerde *in vitro* ortalama plazma proteinine bağlanma oranı yüzde 36 civarında bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Hepatik sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) kafein biyotransformasyonunda yer almaktadır. Vaktinden önce doğan bebeklerdeki kafein metabolizması, olgunlaşmamış hepatik enzim sistemlerinden ötürü sınırlıdır.

Vaktinden önce doğan bebeklerde kafein ve teofilin arasında karşılıklı dönüşüm bildirilmiştir; teofilin uygulamasından sonra kafein seviyeleri teofilin seviyelerinin yüzde 25'i kadardır ve uygulanan kafeinin de yaklaşık yüzde üç ila sekizinin teofiline dönüşmesi beklenmektedir.

Atılım:

Küçük bebeklerde, hepatik ve/veya renal fonksiyon olgunlaşmadığı için kafeinin eliminasyonu yetişkinlere nazaran çok daha yavaştır. Ortaya konan bulgulara göre, bebeklerde kafeinin ortalama yarı ömrü ($T_{1/2}$) ve idrarda değişmeden atılan fraksiyonu (A_e) gestasyon/post-konsepsiyon yaşıyla ters orantılıdır. Yenidoğan bebeklerde, $T_{1/2}$ yaklaşık üç ila dört gündür ve A_e yaklaşık yüzde 86 olarak bulunmuştur (6 gün içinde). Dokuzuncu aydan itibaren kafeinin metabolizması yetişkinlerde gözlenene yaklaşmaktadır. ($T_{1/2} = 5$ saat ve $A_e = \%1$).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışma kafein sitrat ve plaseboyu, prematüre apnesi olan seksen beş (85) erken doğan bebekte (gestasyonel yaş 28 ila <33 hafta) karşılaştırmıştır. Prematüre apnesi, “24 saatlik bir sürede yirmi saniyeden uzun süren en az altı apne epizodu olan, apnenin saptanabilir diğer nedenleri bulunmayan” olarak tanımlanmıştır. 1 mL/kg (20 mg/kg kafein sitrat; kafein bazı olarak 10 mg/kg sağlamaktadır) kafein sitrat yükleme dozu intravenöz olarak uygulanmıştır ve bunun ardından 0.25 mL/kg (5 mg/kg kafein sitrat; kafein bazı olarak 2.5 mg/kg sağlamaktadır) günlük idame dozu intravenöz olarak veya oral olarak (genellikle beslenme tüpü ile) uygulanmıştır. Bu çalışmadaki tedavi süresi 10 ila 12 gün süreyle kısıtlanmıştır. Protokol, çalışmanın çift kör fazında apne kontrolü kaybedildiği takdirde açık etiketli kafein sitrat tedavisiyle bebeklerin “kurtarılmasına” izin vermiştir.

Tedavinin ikinci gününde (yükleme dozunu takiben 24 ila 48 saat) apnesiz hastaların oranı, kafein sitrat grubunda plaseboya nazaran anlamlı ölçüde daha fazladır. Aşağıdaki tablo bu çalışmadaki klinik anlama sahip son noktaları özetlemektedir:

	Kafein Sitrat	Plasebo	p değeri
Değerlendirilen hasta sayısı ¹	45	37	
2. gün sıfır apne olayı yaşayan hasta yüzdesi	26.7	8.1	0.03
2. gün apne oranı (/ 24 sa)	4.9	7.2	0.134
2. gün başlangıca göre apne olaylarında yüzde elli azalma yaşayan hastaların yüzdesi	76	57	0.07

¹İlaç alan 85 hastadan üç tanesi etkinlik analizine dahil edilmemiştir zira başlangıçta 24 saatte apne epizodu < 6 idi.

Bu on ila on iki günlük çalışmada, sıfır apne olayı yaşanan ortalama gün sayısı kafein sitrat grubunda üçken plasebo grubunda 1.2 olarak bulunmuştur. Apne olaylarında başlangıca göre yüzde 50 azalmanın olduğu ortalama gün sayısı kafein sitrat grubunda 6.8 iken plasebo grubunda 4.6 olarak bulunmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Enjeksiyonluk suya

6.2. Geçimsizlikler

Yaygın intravenöz çözeltiler veya ilaçlar ile bu ilacın geçimliliğini test etmek amacıyla, 20 mL kafein sitrat enjeksiyonu ile 20 mL çözelti veya ilaç kombine edilmiştir. Intralipid® karışımı ise 80 mL/80 mL olarak kombine edilmiştir. Kombine çözeltilerin fiziksel görünümü presipitasyon açısından değerlendirilmiştir. Karışımlar on dakika boyunca karıştırılıp ardından kafein açısından teste tabi tutulmuştur. Daha sonra karışımlar 24 saat boyunca sürekli karıştırılmıştır ve 2, 4, 8 ve 24 saatlerde kafein açısından tekrar teste tabi tutulmuştur. Bu teste dayanılarak, 60 mg/3 mL kafein sitrat enjeksiyonu, aşağıdaki test ürünleriyle kombine edildiğinde oda sıcaklığında 24 saat boyunca kimyasal olarak stabil kalmıştır:

- %5 Dekstroz Enjeksiyonu, USP
- %50 Dekstroz Enjeksiyonu USP
- Intralipid® %20 IV Yağ emülsiyonu
- Aminosyn® %8.5 Kristalize Amino Asit Çözeltisi
- %5 Dekstroz Enjeksiyonu, USP ile 0.6 mg/mL'ye seyreltilmiş 40 mg/mL Dopamin HCl Enjeksiyonu USP
- %10 Kalsiyum Glukonat Enjeksiyonu, USP (0.465 mEq/Ca⁺²/mL).
- %5 Dekstroz Enjeksiyonu USP ile 1 birim/mL'ye seyreltilmiş 1000 birim/mL Heparin Sodyum Enjeksiyonu, USP.
- Dekstroz Enjeksiyonu, USP%5 ile 10 mcg/mL'ye seyreltilmiş 50 mcg/mL Fentanil Sitrat Enjeksiyonu, USP.

6.3. Raf ömrü

12 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız. Çocukların erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklarız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

KAFESİT, teflon kaplı kauçuk tıpa ve flip-off alüminyum kapsül ile kapatılmış renksiz cam (Tip I) flakon içerisinde pazarlanmaktadır.

Her bir kutuda 3 ml'lik bir veya on flakon bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.
Adresi: Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
Ülkesi: Türkiye
Telefon: 0216 456 65 70 Pbx
Faks: 0216 456 65 79
e-mail: info@berko.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

241/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ