

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Peyona, 20 mg/ml, roztwór do infuzji i roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 20 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 10 mg kofeiny).

Jedna ampulka o pojemności 1 ml zawiera 20 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 10 mg kofeiny).

Jedna ampulka o pojemności 3 ml zawiera 60 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 30 mg kofeiny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór doustny.

Klarowny, bezbarwny roztwór wodny o pH = 4,7 i osmolalności 144–166 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bezdechu pierwotnego u wcześniaków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie cytrynianem kofeiny należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w intensywnej opiece noworodków. Produkt leczniczy należy stosować wyłącznie na oddziale intensywnej opieki noworodków, w którym znajdują się odpowiednie urządzenia do nadzoru i monitorowania pacjentów.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania u wcześniej nieleczonych niemowląt to dawka nasycająca wynosząca 20 mg cytrynianu kofeiny na kg mc. podawana podczas wolnej infuzji dożylną przez 30 minut za pomocą pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do infuzji z możliwością pomiaru. Po przerwie 24-godzinnej można podawać co 24 godziny dawkę podtrzymującą 5 mg na kg mc. podczas wolnej infuzji trwającej 10 minut. Alternatywnie, dawki podtrzymujące 5 mg na kg mc. można podawać doustnie co 24 godziny np. za pomocą sondy nosowo-żołądkowej.

Zalecaną dawkę nasycającą i dawki podtrzymujące cytrynianu kofeiny podano w poniższej tabeli, która odzwierciedla zależność pomiędzy objętością wstrzyknięcia a podawanymi dawkami cytrynianu kofeiny.

Dawka kofeiny stanowi połowę dawki cytrynianu kofeiny (20 mg cytrynianu kofeiny odpowiada 10 mg kofeiny).

	Dawka cytrynianu kofeiny (objętość)	Dawka cytrynianu kofeiny (mg/kg mc.)	Droga podania	Częstość
Dawka nasycająca	1,0 ml/kg mc.	20 mg/kg mc.	Infuzja dożylna (przez 30 minut)	Jednorazowo
Dawka podtrzymująca*	0,25 ml/kg mc.	5 mg/kg mc.	Infuzja dożylna (przez 10 minut) lub podanie doustne	Co 24 godziny*

* 24 godziny po podaniu dawki nasycającej

U noworodków urodzonych przedwcześnie z niedostateczną reakcją kliniczną na zalecaną dawkę nasycającą, można podać drugą dawkę nasycającą wynoszącą maksymalnie 10-20 mg/kg mc. po 24 godzinach.

W przypadku niewystarczającej reakcji można rozważyć zastosowanie większej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg/kg masy ciała, biorąc pod uwagę możliwość kumulacji kofeiny w związku z jej długim okresem półtrwania u noworodków urodzonych przedwcześnie i progresywnie zwiększającą się możliwością metabolizmu kofeiny w odniesieniu do wieku noworodka liczonego od daty ostatniej miesiączki przed zapłodnieniem (patrz punkt 5.2). Należy monitorować stężenie kofeiny w osoczu, jeśli jest to klinicznie wskazane. Rozpoznanie bezdechu u wcześniaków może wymagać ponownego rozważenia w przypadku braku odpowiedniej reakcji na drugą dawkę nasycającą lub dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg/kg/dobę (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawki i monitorowanie

Może być konieczne okresowe monitorowanie stężenia kofeiny w osoczu podczas leczenia w przypadku niepełnej reakcji klinicznej lub objawów toksyczności.

Ponadto, może być wymagana zmiana dawki zgodnie z opinią lekarza po rutynowym monitorowaniu stężeń kofeiny w osoczu w sytuacjach ryzyka, takich jak:

- wcześniaki urodzone znacznie przed terminem (wiek ciążowy <28 tygodni i/lub masa ciała <1000 g), szczególnie, jeśli otrzymują karmienie pozajelitowe
- niemowlęta z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)
- niemowlęta z napadami drgawkowymi
- niemowlęta z rozpoznaną i klinicznie istotną chorobą serca
- niemowlęta otrzymujące jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm kofeiny (patrz punkt 4.5)
- niemowlęta karmione mlekiem matek spożywających produkty zawierające kofeinę.

Zaleca się oznaczanie wyjściowego stężenia kofeiny u:

- niemowląt, których matki mogły spożyć duże ilości kofeiny przed porodem (patrz punkt 4.4)
- niemowląt, które wcześniej były leczone teofiliną, która jest metabolizowana do kofeiny.

Okres półtrwania kofeiny u wcześniaków jest wydłużony i możliwa jest jej kumulacja, która może wymagać monitorowania u niemowląt leczonych przez dłuższy okres czasu (patrz punkt 5.2).

Próbki krwi do monitorowania należy pobierać tuż przed podaniem kolejnej dawki w przypadku niepowodzenia leczenia i na 2 do 4 godzin po podaniu poprzedniej dawki w przypadku podejrzenia toksyczności.

Chociaż nie ustalono w literaturze terapeutycznego zakresu stężeń kofeiny w osoczu, korzyści kliniczne obserwowano w badaniach w przypadku stężeń wynoszących od 8 do 30 mg/l i zazwyczaj stopień bezpieczeństwa stosowania nie był zmniejszony w przypadku stężeń w osoczu mniejszych niż 50 mg/l.

Czas trwania leczenia

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. W niedawnym dużym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem noworodków urodzonych przedwcześnie średni czas leczenia wynosił 37 dni.

W praktyce klinicznej leczenie jest zwykle kontynuowane, aż do osiągnięcia przez niemowlę wieku 37 tygodni licząc od daty ostatniej miesiączki, w którym to czasie bezdech u wcześniaków samoistnie ustępuje. Taki limit można jednak zmienić zgodnie z oceną kliniczną poszczególnych przypadków, w zależności od reakcji na leczenie, ciągłego występowania epizodów bezdechu pomimo leczenia lub innych przesłanek klinicznych. Zaleca się przerwanie podawania cytrynianu kofeiny w przypadku niewystępowania znacznego ataku bezdechu przez 5-7 dni.

Jeśli bezdech ponownie wystąpi u pacjenta, można wznowić podawanie cytrynianu kofeiny stosując dawkę podtrzymującą lub połowę dawki obciążającej, zależnie od długości przerwy pomiędzy przerwaniem podawania kofeiny a nawrotem bezdechu.

W związku z powolnym wydalaniem kofeiny w tej grupie pacjentów, nie ma potrzeby zmniejszania dawki podczas przerywania leczenia.

Ponieważ istnieje ryzyko nawrotu bezdechu po przerwaniu leczenia cytrynianem kofeiny, należy kontynuować monitorowanie pacjenta przez około tydzień.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby jest ograniczone. W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, częstość występowania działań niepożądanych w niewielkiej grupie noworodków urodzonych znacznie przed czasem z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek wydaje się być większa niż u wcześniaków bez zaburzenia czynności narządów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W przypadku zaburzeń czynności nerek istnieje większe ryzyko kumulacji kofeiny. Wymagane jest zmniejszenie dobowej dawki podtrzymującej cytrynianu kofeiny, a dawkę należy dostosować do stężenia kofeiny w osoczu.

U wcześniaków urodzonych znacznie przed terminem klirens kofeiny nie zależy od czynności wątroby. Metabolizm kofeiny w wątrobie rozwija się progresywnie w tygodniach po urodzeniu i w przypadku starszych niemowląt choroba wątroby może powodować potrzebę monitorowania stężenia kofeiny w osoczu i dostosowania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Cytrynian kofeiny można podawać w infuzji dożylniej lub doustnie. Produktu leczniczego nie wolno podawać za pomocą wstrzyknięcia domięśniowego, podskórnego, dooponowego lub wewnątrztrzewnowego.

W przypadku podania dożylnego, cytrynian kofeiny należy podawać za pomocą kontrolowanej infuzji dożylniej, wyłącznie za pomocą pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do infuzji z możliwością odmierzania dawki. Cytrynian kofeiny można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczony w jałowych roztworach do infuzji, takich jak roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) lub roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), lub roztwór glukonianu wapnia 100 mg/ml (10%) bezpośrednio po pobraniu z ampułki (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bezdech

Bezdech wcześniaków jest rozpoznaniem polegającym na wykluczeniu. Przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, należy wykluczyć lub leczyć inne przyczyny bezdechu (np. zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, pierwotna choroba płuc, niedokrwistość, posocznica, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia sercowo-naczyniowe lub bezdech obturacyjny). Brak reakcji na leczenie kofeiną (potwierdzony w razie potrzeby pomiarami stężeń w osoczu) może wskazywać inną przyczynę bezdechu.

Spożywanie kofeiny

U noworodków urodzonych przez matki spożywające duże ilości kofeiny przed porodem należy oznaczyć wyjściowe stężenia kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, ponieważ kofeina łatwo przenika przez łożysko do krążenia płodowego (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Matki karmiące piersią noworodki leczone cytrynianem kofeiny nie powinny spożywać żywności i napojów zawierających kofeinę, ani produktów leczniczych zawierających kofeinę (patrz punkt 4.6), ponieważ kofeina przenika do mleka kobiecego (patrz punkt 5.2).

Teofilina

U noworodków leczonych wcześniej teofiliną należy oznaczyć wyjściowe stężenie kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, ponieważ wcześniaki metabolizują teofilinę do kofeiny.

Drgawki

Kofeina pobudza ośrodkowy układ nerwowy i w przypadku przedawkowania kofeiny zgłaszano napady drgawkowe. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania cytrynianu kofeiny u noworodków z napadami drgawkowymi.

Reakcje ze strony układu krążenia

W opublikowanych badaniach wykazano, że kofeina przyspiesza czynność serca, zwiększa pojemność minutową lewej komory i objętość wyrzutową serca. W związku z tym, cytrynian kofeiny należy stosować ostrożnie u noworodków z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Istnieją dowody potwierdzające, że kofeina wywołuje tachyarytmie u podatnych osób. U noworodków jest to zwykle prosta tachykardia zatokowa. Jeśli obserwowano nietypowe zaburzenia rytmu w zapisie kardiokograficznym przed urodzeniem dziecka, cytrynian kofeiny należy podawać zachowując ostrożność.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Należy zachować ostrożność podczas podawania cytrynianu kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie z zaburzeniami czynności nerek lub czynności wątroby. W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, częstość występowania działań niepożądanych w niewielkiej grupie urodzonych znacznie przed czasem noworodków z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek wydaje się być większa niż u wcześniaków bez zaburzenia czynności narządów (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). W tej grupie pacjentów dawki należy dostosować na podstawie oznaczanych stężeń kofeiny w osoczu w celu uniknięcia toksyczności.

Martwicze zapalenie jelit

Martwicze zapalenie jelit jest częstą przyczyną zachorowalności i zgonów u noworodków urodzonych przedwcześnie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek pomiędzy stosowaniem metyloksantyn i rozwojem martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem kofeiny lub innych metyloksantyn a martwiczym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy. Podobnie jak w przypadku wszystkich wcześniaków, wcześniaki leczone cytrynianem kofeiny należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (patrz punkt 4.8).

Cytrynian kofeiny należy stosować ostrożnie u niemowląt z refluksem żołądkowo-przełykowym, ponieważ leczenie może zaostrzyć ten stan.

Cytrynian kofeiny powoduje uogólnione zwiększenie metabolizmu, które w trakcie leczenia może powodować zwiększenie zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze.

Diureza i utrata elektrolitów wywołana przez cytrynian kofeiny może powodować konieczność wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U noworodków urodzonych przedwcześnie zachodzi interkonwersja pomiędzy kofeiną i teofiliną. Tych substancji czynnych nie wolno stosować jednocześnie.

Enzym 1A2 (CYP1A2) cytochromu P450 jest głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie kofeiny u ludzi. W związku z tym kofeina może potencjalnie powodować interakcje z substancjami czynnymi będącymi substratami dla CYP1A2, hamować CYP1A2 lub indukować CYP1A2. Niemniej jednak metabolizm kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie jest ograniczony w związku z ich niedojrzałym układem enzymów wątrobowych.

Chociaż istnieje niewiele danych na temat interakcji kofeiny z innymi czynnymi substancjami u noworodków urodzonych przedwcześnie, może być wymagane stosowanie mniejszych dawek cytrynianu kofeiny po jednoczesnym podaniu substancji czynnych, o których wiadomo, że zmniejszają wydalanie kofeiny u dorosłych (np. cymetydyna i ketokenazol) oraz mogą być wymagane większe dawki cytrynianu kofeiny po jednoczesnym podaniu substancji czynnych zwiększających wydalanie kofeiny (np. fenobarbital i fenytoina). W przypadku istnienia wątpliwości odnośnie możliwych interakcji, należy kontrolować stężenia kofeiny w osoczu.

Rozwojowi zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, powodującego martwicę, towarzyszy przerost bakteryjny jelita. Jednoczesne podawanie cytrynianu kofeiny z lekami hamującymi wydzielanie kwasów żołądkowych (antyhistaminowe inhibitory receptora H₂ i inhibitory pompy protonowej) może teoretycznie zwiększać ryzyko rozwoju zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Jednoczesne stosowanie kofeiny i doksapramu może potęgować ich działanie stymulujące na układ sercowo-oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle monitorować rytm serca i ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że kofeina podawana w dużych dawkach jest embriotoksyczna i teratogenna. Takie działania nie mają znaczenia w odniesieniu do krótkotrwałego podawania kofeiny w grupie wcześniaków (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Kofeina przenika do mleka kobiet i łatwo przenika barierę łożyska do krążenia płodowego (patrz punkt 5.2).

Matki noworodków leczonych kofeiną, które karmią piersią nie powinny spożywać żywności, napojów, ani leków zawierających kofeinę.

U noworodków urodzonych przez matki spożywające duże ilości kawy przed porodem, należy oznaczyć początkowe stężenia kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny (patrz punkt 4.4).

Płodność

Wpływ na zdolności rozrodcze obserwowane u zwierząt nie ma znaczenia dla wskazań produktu leczniczego u noworodków urodzonych przedwcześnie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Znana farmakologia i działania toksyczne kofeiny i innych metyloksantyn pozwalają przewidzieć prawdopodobne reakcje niepożądane wywołane stosowaniem cytrynianu kofeiny. Opisane działania obejmują stymulację ośrodkowego układu nerwowego (OUN) taką, jak drgawki, rozdrażnienie, niepokój i drżenie, wpływ na pracę serca, taki jak częstoskurcz, arytmia, nadciśnienie i zwiększona objętość wyrzutowa oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania, takie jak hiperglikemia. Takie działania są wprost proporcjonalne do wielkości dawki i mogą wymagać pomiarów stężenia w osoczu i zmniejszenia dawki.

Lista działań niepożądanych w postaci tabelarycznej

Działania niepożądane opisane w literaturze na temat krótko i długoterminowych działań oraz uzyskane z badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, które mogą towarzyszyć stosowaniu cytrynianu kofeiny podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania (MedDRA).

Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często
	Hipoglikemia, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, nietolerancja pokarmowa	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki	Niezbyt często
	Rozdrażnienie, drżenie, niepokój, uszkodzenie mózgu	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często
	Arytmia	Niezbyt często
	Zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory i zwiększeniem objętości wyrzutowej	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zwracanie, zwiększenie aspiracji żołądkowej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żył w miejscu podania infuzji, stan zapalny w miejscu podania infuzji	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie wydalania moczu, zwiększenie stężenia sodu i wapnia, zmniejszenie hemoglobiny, zmniejszenie stężenia tyroksyny	Nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę jest powszechną przyczyną zachorowalności i zgonów u noworodków urodzonych przedwcześnie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek pomiędzy stosowaniem metyloksantyn i rozwojem zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy kofeiną i innymi metyloksantynami a zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy powodującym martwicę.

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 85 noworodków urodzonych przedwcześnie (patrz punkt 5.1), martwicze zapalenie jelit stwierdzono u dwóch niemowląt w grupie otrzymującej substancję czynną i u jednego niemowlęcia w grupie placebo w zaślepionej fazie badania oraz u trzech niemowląt otrzymujących kofeinę podczas otwartej fazy badania. Troje niemowląt, u których podczas badania rozwinęło się zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę, zmarło. Duże badanie wieloośrodkowe (n=2006) oceniające długotrwałe wyniki u noworodków wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny (patrz punkt 5.1) nie wykazało większej częstości występowania zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę w grupie otrzymującej kofeinę w porównaniu do grupy placebo. Podobnie, jak w przypadku wszystkich wcześniaków, wcześniaki leczone cytrynianem kofeiny należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie rozwoju zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę (patrz punkt 4.4).

Obserwowano uszkodzenie mózgu, drgawki i głuchotę, ale występowały one częściej w grupie otrzymującej placebo.

Kofeina może hamować syntezę erytropoetyny i w ten sposób zmniejszać stężenie hemoglobiny podczas długotrwałego leczenia.

Przemijające zmniejszenie stężenia tyroksyny (T4) obserwowano u niemowląt na początku leczenia, ale nie utrzymywało się ono podczas leczenia podtrzymującego.

Dostępne dowody nie wskazują żadnych długotrwałych działań niepożądanych u noworodków leczonych kofeiną w zakresie wyników rozwoju nerwowego, braku prawidłowego rozwoju i wzrostu lub wpływu na układ sercowo-naczyniowy, pokarmowy lub hormonalny. Wydaje się, że kofeina nie nasila niedotlenienia tkanek mózgu ani nie nasila powstałych uszkodzeń, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości.

Inne szczególne populacje

W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu obejmującym 506 wcześniaków leczonych produktem Peyona, zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa u 31 urodzonych znacznie przed czasem noworodków z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Wydaje się, że działania niepożądane występowały częściej w tej podgrupie wcześniaków z zaburzeniem czynności narządów, niż u innych obserwowanych niemowląt bez zaburzenia czynności narządów. Najczęściej zgłaszano zaburzenia serca (częstoskurcz, w tym jeden izolowany przypadek arytmii).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Publikowane stężenia kofeiny w osoczu po przedawkowaniu mieściły się w przedziale od 50 mg/l do 350 mg/l.

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zgłaszane w literaturze po przedawkowaniu kofeiny u noworodków wcześniaków obejmują hiperglikemię, hipokaliemię, małe drżenie kończyn, niepokój,

hipertonię, opistotonus, ruchy toniczno-kloniczne, napady drgawkowe, szybki oddech, częstoskurcz, wymioty, podrażnienie przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączkę, drżenie, zwiększenie mocznika we krwi i zwiększenie liczby białych krwinek, bezcelowe ruchy szczęk i warg. Zgłoszono jeden przypadek przedawkowania kofeiny z powikłaniem w postaci krwotoku międzykomorowego i długotrwałymi następstwami neurologicznymi. Nie obserwowano żadnych zgonów związanych z przedawkowaniem kofeiny u noworodków wcześniaków.

Postępowanie

Leczenie przedawkowania kofeiny jest głównie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie potasu i stężenie glukozy w osoczu oraz skorygować hipokaliemię i hiperglikemię. Wykazano, że stężenie kofeiny w osoczu zmniejsza się po przetoczeniu krwi. Drżenie można leczyć podając dożylnie leki przeciwdrgawkowe (diazepam lub barbiturany, takie jak pentobarbital sodu lub fenobarbital).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, pochodne ksantyny, kod ATC: N06BC01

Mechanizm działania

Kofeina pod względem strukturalnym należy do metyloksantyn, podobnie jak teofilina i teobromina. Większość jej działań przypisuje się antagonizmowi receptorów adenylozy, zarówno podtypowi A₁ jak i A_{2A}, które zostały wykazane w analizach wiązania receptorów i były obserwowane w stężeniach zbliżonych do stężeń osiągniętych terapeutycznie w tym wskazaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Główny wpływ kofeiny to stymulowanie OUN. Jest to podstawa działania kofeiny w bezdechu u wcześniaków, dla którego zaproponowano kilka mechanizmów działania kofeiny obejmujących: (1) stymulację ośrodkowego oddechowego, (2) zwiększenie wentylacji minutowej, (3) zmniejszenie progu do hiperkapnii, (4) zwiększenie reakcji na hiperkapnię, (5) zwiększenie tonusu szkieletowo-mięśniowego, (6) zmniejszenie zmęczenia przeponowego, (7) zwiększenie szybkości metabolizmu oraz (8) zwiększenie zużycia tlenu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną cytrynianu kofeiny oceniano w randomizowanym badaniu wielośrodkiem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego porównywano cytrynian kofeiny do placebo u 85 noworodków wcześniaków (wiek ciążowy 28 do <33 tygodnie) z bezdechem wcześniaczym. Niemowlęta otrzymywały dożylnie cytrynian kofeiny w dawce obciążającej wynoszącej 20 mg/kg. Następnie, podawano doustnie (za pomocą sady do podawania pokarmu) lub dożylnie dobową dawkę podtrzymującą 5 mg/kg cytrynianu kofeiny przez maksymalnie 10-12 dni. Protokół badania pozwalał na stosowanie „doraźnego leczenia” cytrynianem kofeiny w przypadku braku opanowania bezdechu. W takim przypadku niemowlęta otrzymywały drugą dawkę nasycającą 20 mg/kg cytrynianu kofeiny po 1. dniu leczenia i przed 8. dniem leczenia. Więcej dni bez bezdechu obserwowano w grupie leczonej cytrynianem kofeiny (3,0 dni w porównaniu do 1,2 dnia w grupie placebo; p=0,005); ponadto, odsetek pacjentów bez bezdechu był większy przez ≥ 8 dni (22% w grupie otrzymującej kofeinę w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo). W niedawnym dużym badaniu wielośrodkiem z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n=2006) oceniano krótko i długoterwałe (18-21 miesięcy) wyniki u wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny. Niemowlęta randomizowane do grupy cytrynianu kofeiny otrzymywały dożylną dawkę nasycającą 20 mg/kg, a następnie dobową dawkę podtrzymującą 5 mg/kg. Jeśli bezdech nadal się utrzymywał, dobową dawkę podtrzymującą można było zwiększyć maksymalnie do 10 mg/kg

cytrynianu kofeiny. Dawki podtrzymujące były modyfikowane co tydzień w związku ze zmianami masy ciała i mogły być podawane doustnie, jeśli niemowlę zaczęło tolerować pełne żywienie doustne. Leczenie kofeiną zmniejszyło odsetek dysplazji oskrzelowo-płucnej [iloraz szans (95%CI) 0,63 (0,52 do 0,76)] i poprawiło odsetek przeżycia bez niepełnosprawności neurologii rozwojowej [iloraz szans (95%CI) 0,77 (0,64 do 0,93)].

Wielkość i kierunek działania kofeiny na zgon i niepełnosprawność były różne w zależności od stopnia wspomagania oddechowego niemowląt wymaganego podczas randomizacji, wskazując na większą korzyść u niemowląt ze wspomaganiem [iloraz szans (95%CI) dla zgonu i niepełnosprawności, patrz tabela poniżej].

Zgon lub niepełnosprawność zgodnie z podgrupą ze wspomaganiem oddechowym podczas włączenia do badania

Podgrupy	Iloraz szans (przedział ufności 95%)
Bez wspomagania	1,32 (0,81 do 2,14)
Wspomaganie nieinwazyjne	0,73 (0,52 do 1,03)
Rurka wewnątrztrzewnicza	0,73 (0,57 do 0,94)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytrynian kofeiny łatwo dysocjuje w roztworze wodnym. Cytrynian jest szybko metabolizowany po podaniu dożylnym lub doustnym.

Wchłanianie

Początek działania kofeiny z cytrynianu kofeiny następuje w ciągu kilku minut od rozpoczęcia infuzji. Po podaniu doustnym 10 mg zasady kofeiny/kg mc. noworodkom urodzonym przedwcześnie, maksymalne stężenie kofeiny w osoczu (C_{max}) wynosiło od 6 do 10 mg/l, a średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosił od 30 min do 2 h. Podawanie pokarmu nie wpływa na zakres wchłaniania, ale t_{max} może ulec wydłużeniu.

Dystrybucja

Kofeina jest szybko rozprowadzana do mózgu po podaniu cytrynianu kofeiny. Stężenia kofeiny w płynie mózgowo-rdzeniowym u noworodków urodzonych przedwcześnie są zbliżone do stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji (V_d) kofeiny u niemowląt (0,8-0,9 l/kg) jest nieznacznie większa niż u dorosłych (0,6 l/kg). Brak danych dotyczących wiązania z białkami osocza u noworodków lub niemowląt. U dorosłych obserwowane średnie wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 36%.

Kofeina łatwo przenika przez barierę łożyska do krążenia płodowego i przenika do mleka kobiet.

Metabolizm

Metabolizm kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie jest bardzo ograniczony w związku z ich niedojrzałym układem enzymów wątrobowych i większość substancji czynnej jest wydalana z moczem. Cytochrom wątrobowy P450 1A2 (CYP1A2) uczestniczy w metabolizmie kofeiny u starszych pacjentów.

Zgłaszano interkonwersję pomiędzy kofeiną i teofiliną u noworodków urodzonych przedwcześnie. Stężenie kofeiny wynosi około 25% teofiliny po podaniu teofiliny i oczekuje się, że około 3-8% podanej kofeiny zostanie przekształcone do teofiliny.

Eliminacja

U małych niemowląt wydalanie kofeiny jest dużo wolniejsze niż u dorosłych w związku z niedojrzałymi czynnościami wątroby i (lub) nerek. U noworodków klirens kofeiny następuje niemal całkowicie za pomocą wydalania z moczem. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) kofeiny i jej część wydalana w postaci niezmienionej w moczu (A_e) u niemowląt są odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego / od ostatniej miesiączki. U noworodków wartość $t_{1/2}$ wynosi około 3-4 dni, a wartość A_e wynosi około

86% (w ciągu 6 dni). Po 9 miesiącach życia metabolizm kofeiny zbliża się do metabolizmu obserwowanego u dorosłych ($t_{1/2} = 5$ godzin i $A_e = 1\%$).

Nie prowadzono badań farmakokinetyki kofeiny u noworodków z niewydolnością wątroby lub nerek. W przypadku istnienia poważnego zaburzenia czynności nerek, biorąc pod uwagę większą możliwość kumulacji, wymagane jest stosowanie zmniejszonej dobowej dawki podtrzymującej, a wielkość dawki należy modyfikować zależnie od stężenia kofeiny we krwi. U niemowląt wcześniaków z cholestazycznym zapaleniem wątroby stwierdzono wydłużony okres półtrwania przy zmiennym zwiększeniu stężenia w osoczu ponad prawidłową granicę, co świadczy o konieczności zachowania ostrożności podczas dawkowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne nie ujawniły żadnego dużego ryzyka dla człowieka na podstawie badań toksyczności kofeiny po podaniu wielokrotnym. Niemniej jednak u gryzoni po podaniu dużych dawek obserwowano drgawki. Podanie dawek terapeutycznych powodowało zmiany w zachowaniu u noworodków szczurów, najprawdopodobniej w wyniku zwiększenia ekspresji receptora adenozyliny, które utrzymywało się do wieku dorosłego. Wykazano, że kofeina nie wywiera działania mutagennego ani onkogenego. Możliwe działania teratogenne i wpływ na reprodukcję obserwowane u zwierząt nie mają znaczenia dla wskazania do stosowania kofeiny u niemowląt urodzonych przedwcześnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Cytrynian sodu
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego ani nie podawać go w tej samej linii dożylniej z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu ampułki produkt leczniczy należy natychmiast zużyć.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór jest kompatybilny chemicznie i fizycznie przez okres 24 godzin w temperaturze 25 °C i 2-8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, w przypadku podawania z roztworami do infuzji, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu z zastosowaniem techniki aseptycznej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 1 ml
Ampułka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 3 ml
Opakowanie zawiera 10 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowania produktu leczniczego należy ściśle przestrzegać techniki aseptycznej, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących.

Przed podaniem produktu leczniczego Peyona należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Ampułki zawierające odbarwienia lub widoczne cząstki stałe należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Peyona można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczony w jałowych roztworach do infuzji takich jak glukoza 5% (50 mg/ml) lub 0,9% roztwór chlorku sodu (9 mg/ml) lub 10% roztwór glukonianu wapnia (100 mg/ml) bezpośrednio po pobraniu z ampułki.

Rozcieńczony roztwór musi być klarowny i bezbarwny. Przed podaniem wszystkie nierozcieńczone i rozcieńczone roztwory podawane parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie wolno stosować roztworu, jeżeli obecne są odbarwienia lub cząstki stałe.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Niewykorzystaną część pozostałą w ampułce należy wyrzucić. Nie należy pozostawiać niewykorzystanych resztek do późniejszego podania.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHIESI FARMACEUTICI SpA
Via Palermo 26/A
43122 Parma
WŁOCHY

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/528/002 ampułki o pojemności 1 ml

EU/1/09/528/001 ampułki o pojemności 3 ml

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02/07/2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03/03/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.03.2024

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu>.