

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Peyona[®], 20 mg/mL, rastvor za infuziju i oralni rastvor
INN: kofein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL sadrži, 20 mg kofein-citrata (što odgovara 10 mg kofeina).

Jedna ampula od 1 mL sadži 20 mg kofein-citrata, (što odgovara 10 mg kofeina).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju i oralni rastvor.

Bistar, bezbojan, vodeni rastvor pH=4,7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija primarne apnee kod prevremeno rođene novorođenčadi.

4.2. Doziranje i način primene

Terapija kofein-citratom mora se započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u neonatalnoj intenzivnoj nezi. Terapija mora da se primeni isključivo na neonatalnom odeljenju intenzivne nege na kome je dostupna odgovarajuća oprema za nadzor i praćenje pacijenta.

Doziranje:

Preporučeni režim doziranja kod prethodno nelečene novorođenčadi je udarna doza od 20 mg kofein-citrata po kg telesne mase primenjena putem spore intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta, pomoću infuzione pumpe sa špricom ili nekim drugim infuzionim sistemom sa regulacijom protoka. Posle 24 sata može da se primeni doza održavanja od 5 mg po kg telesne mase putem spore intravenske infuzije po 10 minuta svaka 24 sata. Drugi je način da se, doza održavanja od 5 mg po kg telesne mase primeni oralno, npr. kroz nazogastričnu sondu na svaka 24 sata.

Preporučena udarna doza i doza održavanja kofein-citrata data je u sledećoj tabeli koja prikazuje odnos ubrizgane zapremine i primenjenih doza izraženih u obliku kofein-citrat.

Doza kofeina izražena u obliku baze iznosi polovinu doze izražene u obliku kofein-citrata (20 mg kofein-citrata ekvivalentno je 10 mg kofeina u obliku baze).

	Doza kofein-citrata (zapremina)	Doza kofein-citrata (mg/kg telesne mase)	Postupak	Učestalost primene
Udarna doza	1,0 mL/kg telesne mase	20 mg/kg telesne mase	Intravenska infuzija (tokom 30 minuta)	Jednokratno

Doza održavanja*	0,25 mL/kg telesne mase	5 mg/kg telesne mase	Intravenska infuzija (tokom 10 minuta) ili oralna primena	Svaka 24 sata*
------------------	-------------------------	----------------------	---	----------------

*Počinje 24 sata posle udarne doze

Kod prevremeno rođene novorođenčadi sa nedovoljnim kliničkim odgovorom prilikom primene preporučene udarne doze, može se posle 24 sata primeniti druga udarna doza od maksimalno 10–20 mg/kg.

U slučaju nedovoljnog odgovora može se razmotriti primena veće doze održavanja, od 10 mg/kg telesne mase, uzimajući u obzir kumulativni potencijal kofeina zbog njegovog dugog poluvremena eliminacije kod prevremeno rođene novorođenčadi i progresivno povećanje kapaciteta metabolizma kofeina u odnosu na gestacijsko doba (videti odeljak 5.2). Kada je klinički indikovano, potrebno je pratiti koncentraciju kofeina u plazmi. U slučaju da pacijenti na drugu udarnu dozu ili na dozu održavanja od 10 mg/kg/dan ne reaguju odgovarajući, potrebno je preispitati dijagnozu apnee kod prevremeno rođene novorođenčadi (videti odeljak 4.4).

Prilagođavanje doze:

Može biti potrebno praćenje koncentracije kofeina u plazmi periodično tokom terapije u slučajevima nepotpunog kliničkog odgovora ili znakova toksičnosti.

Pored toga, može biti potrebno prilagođavanje doze u skladu sa medicinskom procenom nakon rutinskog određivanja koncentracije kofeina u plazmi u rizičnim situacijama, kao što su:

- veoma nezrela novorođenčad (< 28 nedelja gestacijske dobi i/ili telesne mase < 1000 g) naročito kada su na parenteralnoj ishrani;
- novorođenčad sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre (videti odeljak 4.4 i 5.2);
- novorođenčad sa konvulzivnim napadima;
- novorođenčad sa poznatom i klinički značajnom srčanom bolešću;
- novorođenčad koja istovremeno prima lekove za koje se zna da utiču na metabolizam kofeina (videti odeljak 4.5);
- Novorođenčad na ishrani majčinim mlekom, čije majke konzumiraju kofein u periodu dojenja.

Preporučljivo je odrediti početne koncentracije kofeina kod:

- novorođenčadi čije su majke, možda, konzumirale velike količine kofeina pre porođaja (videti odeljak 4.4)
- novorođenčadi koja su prethodno lečena teofilinom, koji se metaboliše u kofein.

Kod prevremeno rođene novorođenčadi kofein ima produženo poluvreme eliminacije i postoji i mogućnost akumulacije, što kod novorođenčadi koja su na terapiji duži vremenski period može zahtevati praćenje (videti odeljak 5.2).

U slučaju terapijskog neuspeha, uzorke krvi za određivanje koncentracije kofeina treba uzeti neposredno pre sledeće doze, a kada se sumnja na toksičnost 2 do 4 sata nakon prethodne doze.

Iako u literaturi nije utvrđen terapijski raspon koncentracije kofeina u plazmi, u studijama su se koncentracije kofeina vezane sa kliničkim uspehom kretala u rasponu od 8 do 30 mg/L i obično nije bilo nedoumica u pogledu bezbednosti kod koncentracija manjih od 50 mg/L.

Trajanje lečenja

Optimalno trajanje lečenja nije utvrđeno. U nedavnoj, velikoj, multicentričnoj studiji kod prevremeno rođene novorođenčadi zabeležena je medijana trajanja lečenja od 37 dana.

U kliničkoj praksi, terapija se obično nastavlja sve dok novorođenče ne dostigne uzrast od 37 gestacijskih nedelja, do kada se apnea kod prevremeno rođene novorođenčadi obično spontano povlači. Međutim u pojedinačnim slučajevima ta granica može biti korigovano prema kliničkoj proceni u zavisnosti od odgovora

na lečenje, kod upornog ponavljanja epizoda apnee uprkos lečenju ili usled drugih kliničkih razloga. Prekid terapije kofein-citratom se preporučuje kada pacijent 5-7 dana nema značajan napad apnee.

U slučaju ponovne pojave apnee, može se ponovo započeti sa primenom kofein-citrata, u dozi održavanja ili sa polovinom udarne doze, u zavisnosti od vremenskog intervala od prestanka primene kofein-citrata do ponovne pojave apnee.

Zbog spore eliminacije kofeina kod ove populacije pacijenata, nije potrebno postepeno smanjivati dozu da bi se prekinula terapija.

S obzirom na to da posle prestanka lečenja kofein-citratom postoji rizik od recidiva apnee, pacijente treba pratiti još približnp nedelju dana.

Pacijent sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega

Iskustvo u primeni kofein-citrata kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega je ograničeno. U sprovedenoj postmarketinškoj studiji bezbednosti, pokazalo se da je učestalost neželjenih dejstava kod malog broja veoma rano rođene novorođenčadi sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, povećana u odnosu na prevremeno rođenu novorođenčad sa normalnom funkcijom ovih organa. (videti odeljak 4.4 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega postoji povećana mogućnost akumulacije kofein-citrata. Dnevna doza održavanja kofein-citrata treba da se smanji, a pri određivanju doze potrebno je rukovoditi se merenjima kofeina u plazmi.

Kod veoma nezrele novorođenčadi klirens kofeina ne zavisi od funkcije jetre. Metabolizam kofeina u jetri se razvija progresivno u nedeljama nakon rođenja i kod starije novorođenčadi bolest jetre može da ukažu na potrebu za praćenjem koncentracije kofeina u plazmi i može se zahtevati prilagođavanje doze. (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Način primene

Kofein-citrat se može primenjivati intravenskom infuzijom ili oralnim putem. Lek se ne sme primenjivati u vidu intramuskularne, supkutane, intratekalne ili intraperitonealne injekcije.

Kada se daje intravenski, kofein-citrat se primenjuje putem kontrolisane intravenske infuzije pomoću infuzione pumpe sa špricom ili pomoću drugog infuzionog uređaja sa merenjem protoka. Kofein-citrat se može koristiti bez razblaživanja ili razblažen u sterilnim rastvorima za infuziju, kao što su glukoza 50 mg/mL (5%), natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) ili kalcijum-glukonat 100 mg/mL (10%) i to odmah po otvaranju ampule (videti odeljak 6.6).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Apneja

Dijagnoza apnee kod prevremeno rođene novorođenčadi postavlja se isključivanjem drugih uzroka. Pre početka lečenja kofein-citratom potrebno je isključiti druge uzroke apnee (na primer poremećaji centralnog nervnog sistema, primarne bolesti pluća, anemija, sepsa, metabolički poremećaji, kardiovaskularne malformacije ili opstruktivna apnea) ili ih pravilno lečiti. Izostanak odgovora na lečenje kofeinom (ako je potrebno potvrđuje se merenjem koncentracije u plazmi) može biti pokazatelj nekog drugog uzroka apnee.

Konzumiranje kofeina

Kod novorođenčadi čije su majke pre porođaja konzumirale velike količine kofeina, pre započinjanja lečenja kofein-citratom treba izmeriti početne koncentracije kofeina u plazmi, zato što kofein lako prolazi placentalnu barijeru i ulazi u krvotok fetusa (videti odeljak 4.2 i 5.2).

Majke koje doje novorođenčad lečenu kofein-citratom ne treba da konzumiraju hranu i pića ili lekove koji sadrže kofein (videti odeljak 4.6), jer se kofein izlučuje u majčino mleko (videti odeljak 5.2).

Teofilin

Kod novorođenčadi prethodno lečenih teofilinom, pre početka lečenja kofein-citratom treba izmeriti početne koncentracije kofeina u plazmi, zato što se kod prevremeno rođene novorođenčadi teofilin metaboliše u kofein.

Konvulzije

Kofein je stimulator centralnog nervnog sistema i prijavljene su konvulzije u slučajevima predoziranja kofeinom. Potreban je poseban oprez ako se kofein-citrat koristi kod novorođenčadi sa konvulzivnim poremećajima.

Kardiovaskularne reakcije

U objavljenim studijama se pokazalo da kofein povećava frekvenciju srca, kao i minutni i udarni volumen. Zato kofein-citrat treba primenjivati sa opreznom kod novorođenčadi sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem. Postoje dokazi da kofein izaziva tahiaritmije kod osetljivih osoba. Kod novorođenčadi je to obično sinusna tahikardija. Ako je pre rođenja deteta na kardiotokografiji (CTG) bio uočen neuobičajeni poremećaj srčanog ritma, kofein-citrat treba primenjivati sa oprezom.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Kod prevremeno rođene novorođenčadi sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre kofein-citrat treba primenjivati sa oprezom. U sprovedenoj postmarketinškoj studiji bezbednosti, pokazalo se da je učestalost neželjenih dejstava kod malog broja veoma rano rođene novorođenčadi sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, povećana u odnosu na prevremeno rođenu novorođenčad sa normalnom funkcijom ovih organa. (videti odeljake 4.2, 4.8 i 5.2). Kako bi se izbegla toksičnost kod ovih pacijenata doze treba prilagođavati u skladu sa praćenjem koncentracije kofeina u plazmi.

Nekrotični enterokolitis

Nekrotični enterokolitis je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kod prevremeno rođene novorođenčadi. Utvrđeno je da postoji moguća veza između upotrebe metilksantina i razvoja nekrotičnog enterokolitisa. Međutim, uzročno posledična veza između primene kofeina ili drugih metilksantina i nekrotičnog enterokolitisa nije utvrđena. Sva prevremeno rođena novorođenčad koja se leče kofein-citratom moraju biti pažljivo praćena zbog mogućeg razvoja nekrotičnog enterokolitisa (videti odeljak 4.8).

Kofein-citrat se mora oprezno primenjivati kod novorođenčadi koja pate od gastroezofagealnog refluksa, obzirom da terapija može da izazove pogoršanje ovog stanja.

Kofein-citrat izaziva opšte povećanje metabolizma što može dovesti do većih energetske i nutritivne potrebe tokom terapije.

Možda će biti potrebno korigovati poremećaj tečnosti i elektrolita zbog diureze i gubitka elektrolita izazvanih kofein-citratom.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštini je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod prevremeno rođene novorođenčadi dolazi do interkonverzije kofeina i teofilina. Ove aktivne supstance se ne smeju istovremeno primenjivati.

Citohrom P450 1A2 (CYP1A2) je glavni enzim uključen u metabolizam kofeina kod ljudi. Kofein ima sposobnost da ulazi u interakcije sa aktivnim supstancama koje su supstrati za enzim CYP1A2, inhibiraju CYP1A2 ili indukuju CYP1A2. Međutim, metabolizam kofeina kod prevremeno rođene novorođenčadi je ograničen zbog nezrelosti enzimskog sistema jetre.

Iako postoji malo podataka o interakciji kofeina sa drugim aktivnim supstancama kod prevremeno rođene novorođenčadi, nakon istovremene primene aktivnih supstanci za koje je zabeleženo da smanjuju eliminaciju kofeina kod odraslih (npr. cimetidin i ketokonazol) mogu biti potrebne manje doze kofein-citrata a veće doze kofein-citrata mogu biti potrebne nakon istovremene primene aktivnih supstanci koje povećavaju eliminaciju kofeina (npr. fenobarbital i fenitoin). U slučajevima kada se sumnja na mogućnost interakcija mora se meriti koncentraciju kofeina u plazmi.

Kako je nekrotični enterokolitis praćen naglim razvojem bakterija u crevima, istovremena primena kofein-citrata sa lekovima koji smanjuju lučenje želudačne kiseline (antagonisti H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe), mogu teoretski povećati rizik od nekrotičnog enterokolitisa (videti odeljak 4.4 i 4.8).

Istovremena primena kofeina i doksaprana može potencirati njihove stimulatorne uticaj na kardiorespiratorni i centralni nervni sistem. Ako je indikovana istovremena upotreba, mora se pažljivo pratiti srčani ritam i krvni pritisak.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima na životinjama, kofein je u velikim dozama pokazao embriotoksične i teratogene dejstva. S obzirom na kratkotrajnu primenu kod prevremeno rođene novorođenčadi ova dejstva nisu značajna (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Kofein se izlučuje u majčino mleko i lako prolazi kroz placentalnu barijeru i ulazi u krvotok fetusa (videti odeljak 5.2)

Majke koje doje novorođenčad lečene sa kofein-citratom ne treba da konzumiraju hranu, pića i lekove koji sadrže kofein.

Kod novorođenčadi majki koje su uzimale veće količine kofeina pre porođaja, pre započinjanja lečenja kofein-citratom treba izmeriti koncentraciju kofeina u plazmi (videti odeljak 4.4).

Plodnost

Uticaji na reproduktivnu sposobnost koji su primećeni kod životinja nisu relevantni za primenu kod prevremeno rođene novorođenčadi (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Moguća neželjena dejstva kofein-citrata mogu se predvideti na osnovu poznavanja farmakologije i toksikologije kofeina i drugih metilksantina. Opisane reakcije uključuju, stimulaciju centralnog nervnog sistema (CNS) kao što su, konvulzije, razdražljivost, uznemirenost i nervoza, srčane smetnje kao tahikardija, aritmija, hipertenzija i povećanje udarnog volumena, poremećaji metabolizma i ishrane kao što je hiperglikemija. Ova dejstva zavise od doze i zbog njih može biti potrebno merenje koncentracije kofeina u plazmi i redukovanje doze.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije opisane u novijoj i starijoj literaturi i podaci dobijeni iz postmarketinške studije bezbednosti, koja mogu biti povezana sa kofein-citratom navedena su u nastavku, u tabeli, prema klasi sistema organa i prema MedDRA klasifikaciji.

Učestalost je definisana kao: veoma često ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), veoma retko ($< 1/10,000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sepsa	Nepoznata

Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti	Retka
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija	Česta
	Hipoglikemija, zaostajanje u napredovanju, netolerancija na hranu	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	Konvulzije	Povremena
	Razdražljivost, nervoza, uznemirenost, oštećenja mozga	Nepoznata
Poremećaji uha i labirinta	Gluvoća	Nepoznata
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Česta
	Aritmija	Povremena
	Povećani minutni volumen i povećani udarni volumen	Nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	Regurgitacija, povećanje želudačne aspiracije, nekrotični enterokolitis	Nepoznata
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Flebitis na mestu primene infuzije, zapaljenje na mestu primene infuzije	Česta
Ispitivanja	Povećana izlučivanja urina, povećane koncentracije natrijuma i kalcijuma u urinu, smanjena koncentracija hemoglobina, smanjena koncentracija tiroksina	Nepoznata

Opis pojedinih neželjenih dejstava

Nekrotični enterokolitis je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kod prevremeno rođene novorođenčadi. Zabeležena je moguća veza između primene metilksantina i pojave nekrotičnog enterokolitisa. Međutim uzročno posledična veza između primene kofeina ili ostalih metilksantina i pojave nekrotičnog enterokolitisa nije ustanovljena.

U dvostruko slepoj placebo kontrolisanoj studiji sa kofein-citratom kod 85 prevremeno rođene novorođenčadi (videti odeljak 5.1), nekrotični enterokolitis je bio dijagnostikovao u slepoj fazi studija kod dvoje prevremeno rođene novorođenčadi na terapiji aktivnom supstancom i kod jednog koje je primalo placebo, te kod troje koja su primala kofein tokom otvorene faze studija. Troje prevremeno rođene novorođenčadi kod kojih se razvio nekrotični enterokolitis za vreme ispitivanja je umrlo. Opsežna multicentrična studija (n=2006) koja je istraživala dugotrajni ishod kod prevremeno rođene novorođenčadi lečenih kofein-citratom (videti odeljak 5.1) nije pokazala povećanu učestalost nekrotičnog enterokolitisa u grupi koja je primala kofein u poređenju sa placebo grupom. Sva prevremeno rođena novorođenčad koja se leče kofein-citratom moraju biti pažljivo praćena, zbog mogućeg razvoja nekrotičnog enterokolitisa (videti odeljak 4.4).

Primećeno je oštećenje mozga, konvulzije i gluvoća, ali bila su češća u placebo grupi.

Kofein može da suprimira sintezu eritropoetina i tako smanji koncentraciju hemoglobina kod produženog lečenja.

Prolazno smanjenje koncentracije tiroksina (T4) je zabeleženo kod novorođenčadi na početku terapije, ali nije se zadržalo tokom nastavka terapije.

Raspoloživi dokazi ne ukazuju da postoje dugotrajne neželjene reakcije terapije kofeinom kod novorođenčadi što se tiče ishoda neurološkog razvoja, izostanka napredovanja ili posledica na kardiovaskularni, gastrointestinalni ili endokrini sistem. Kofein ne bi trebalo da pogoršava cerebralnu hipoksiju niti da pogoršava bilo koje posledično oštećenje, iako se ta mogućnost ne može isključiti.

Druga posebna populacija

U postmarketinškoj studiji bezbednosti sprovedenoj kod 506 prevremeno rođene novorođenčadi koji su bili na terapiji lekom Peyona, prikupljeni su bezbednosni podaci za 31 veoma rano rođenih novorođenčadi sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Pokazalo se da su neželjena dejstva češća u ovoj podgrupi sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega u poređenju sa grupom novorođenčadi sa normalnom funkcijom ovih organa. Najčešći su bili prijavljeni kardiološki poremećaji (tahikardija uključujući i jedan slučaj aritmije).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Raspon koncentracije kofeina u plazmi koji su objavljeni nakon predoziranja je bio približno 50 mg/L do 350 mg/L.

Simptomi

Znaci i simptomi navedeni u literaturi posle predoziranja kofeinom kod prevremeno rođene novorođenčadi uključuju hiperglikemiju, hipokalijemiju, fini tremor ekstremiteta, uznemirenost, hipertoniju, opistotonus, tonično-klonične pokrete, konvulzije, tahipneju, tahikardiju, povraćanje, gastričnu iritaciju, gastrointestinalnu hemoragiju, pireksiju, nervozu, povećane vrednosti uree u krvi i povećan ukupni broj belih krvnih zrnaca, nekontrolisane pokrete vilice i usana. Zabeležen je jedan slučaj predoziranja kofeinom iskomplikovan razvojem intraventrikularne hemoragije i dugotrajnim neurološkim sekvelama. Kod prevremeno rođene novorođenčadi nije zabeležen nijedan smrtni ishod kod predoziranja kofeinom.

Terapija

Predoziranje kofeinom prvenstveno se leči simptomatski i suportivno. Mora se pratiti koncentracija kalijuma i glukoze u plazmi i korigovati hipokalijemija i hiperglikemija. Pokazalo se da koncentracija kofeina u plazmi opada posle eksangvine transfuzije. Konvulzije se mogu lečiti intravenskom primenom antikonvulziva (diazepam ili barbiturati, kao što je pentobarbital-natrijum ili fenobarbital).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici, derivati ksantina

ATC šifra: N06BC01

Mehanizam dejstva

Kofein je strukturno sličan metilksantinima teofilinu i teobrominu. Većina dejstva kofeina pripisuje se antagonističkom delovanju na adenzinske receptore, tip A₁ i tip A_{2A}, što se pokazalo u testovima vezivanja za receptor i zapaženo je pri koncentracijama kakve se postižu kod terapijske primene u ovoj indikaciji.

Farmakodinamsko dejstvo

Glavno delovanje kofeina jeste da je on stimulans centralnog nervnog sistema. Na tome se bazira dejstvo kofeina u apnei kod prevremeno rođene novorođenčadi, za koji je predloženo nekoliko mehanizama delovanja, uključujući: (1) stimulaciju respiratornog centra, (2) povećanu minutnu ventilaciju, (3) smanjenje praga za hiperkapniju, (4) pojačanje odgovora na hiperkapniju, (5) povećan tonus skeletnih mišića, (6) smanjenje umora dijafragme, (7) povećanje brzine metabolizma i (8) povećanje potrošnje kiseonika.

Klinička efikasnost i bezbedost

Klinička efikasnost kofein-citrata je procenjena u multicentričnoj randomiziranoj, dvostruko slepoj kliničkoj studiji u kojoj se kofein-citrat upoređivao sa placeboom kod 85 prevremeno rođene novorođenčadi (od 28 do <33 gestacijske nedelje) sa apneom. Novorođenčad je intravenski primila udarnu dozu od 20 mg/kg kofein-citrata. Dnevna doza održavanja od 5 mg/kg kofein-citrata potom se primjenjivala ili intravenski ili oralno (želudačnom sondom) tokom najviše 10-12 dana. Protokol ispitivanja je dopuštao da novorođenčad budu „spašena” otvorenim tipom lečenja kod terapije kofein-citratom, u slučaju da se apneja nije mogla staviti pod kontrolu. U tom slučaju novorođenčad su primila drugu udarnu dozu od 20 mg/kg kofein-citrata nakon 1. dana lečenja i pre 8. dana lečenja.

Bilo je više dana bez apnee uz terapiju kofein-citratom (3 dana u odnosu na 1,2 dana kod primene placeba; $p=0,005$); takođe bio je veći procenat pacijenata bez apnee u periodu ≥ 8 dana (kofein 22%, u odnosu na placebo 0%).

Novija velika placebo kontrolisana, multicentrična studija ($n=2006$) istraživala je kratkotrajne i dugotrajne ishode (18 do 21 mesec) prevremeno rođene novorođenčadi lečenih kofein-citratom. Novorođenčad randomizovana u grupu koja je primila kofein-citrat dobila je intravenski udarnu dozu od 20 mg/kg, nakon čega je nastavila da prima dnevnu dozu održavanja od 5 mg/kg. Kod uporne apnee, dnevna doza održavanja mogla je biti povećana do maksimalne od 10 mg/kg kofein-citrata. Doza održavanja bila je nedeljno prilagođavana u skladu sa promenama u telesnoj masi, i mogla se davati oralno kada novorođenčad počnu potpuno da podnose enteralnu ishranu. Terapija kofeinom je smanjila stopu bronhopulmonalne displazije [odnos šansi (95% CI) 0,63 (0,52 do 0,76) i poboljšala stopu preživljavanja bez razvoja neurološkog invaliditeta (odnos šansi (95% CI) 0,77 (0,64 do 0,93)].

Veličina i smer uticaja kofeina na smrtnost i invaliditet se razlikovala u zavisnosti od stepena potrebe za respiratornom podrškom kod novorođenčadi u trenutku randomizacije, ukazujući na veću korist za novorođenčad na respiratornoj podršci (odnos šansi (95% CI) za smrtnost i invaliditet, videti tabelu u nastavku).

Smrtnost ili invaliditet prema podgrupi respiratorne podrške na početku studije

Podgrupe	Odnos šansi 95% (CI)
Bez podrške	1,32 (0,81 do 2,14)
Neinvazivna podrška	0,73 (0,52 do 1,03)
Endotrahealni tubus	0,73 (0,57 do 0,94)

5.2. Farmakokinetički podaci

Kofein-citrat lako disosuje u vodenom rastvoru. Citratni deo se nakon infuzije ili gutanja brzo metaboliše.

Resorpcija

Kofein iz kofein-citrata počinje da deluje u roku od nekoliko minuta nakon početka infuzije. Posle oralne primene od 10 mg kofein baze/kg telesne mase kod prevremeno rođene novorođenčadi, vrednost maksimalne koncentracije kofeina u plazmi (C_{max}) bila je u rasponu od 6 do 10 mg/L, a prosečno vreme do postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) kretalo se u rasponu od 30 minuta do 2 sata. Ishrana mlečnom formulom ne utiče na obim resorpcije ali t_{max} može biti produženo.

Distribucija

Posle primene kofein-citrata kofein se brzo distribuira do mozga. Koncentracije kofeina u cerebrospinalnoj tečnosti prevremeno rođene novorođenčadi približna je koncentraciji u plazmi. Prosečan volumen distribucije (V_d) kofeina kod novorođenčadi (0,8 – 0,9 L/kg) neznatno je veći nego kod odraslih (0,6 L/kg).

Podaci o vezivanju za proteine plazme rođene novorođenčadi ili odojčadi nisu raspoloživi. Kod odraslih prosečno vezivanje za proteine plazme *in vitro* približno je približno 36%.

Kofein lako prolazi placentarnu barijeru i ulazi u fetalnu cirkulaciju, izlučuje se i u majčino mleko.

Biotransformacija

Metabolizam kofeina kod prevremeno rođene novorođenčadi je veoma ograničen zbog nezrelosti enzimskog sistema jetre i najveći deo aktivne supstance eliminiše se putem urina. Kasnije se u biotransformaciju kofeina uključuje citohrom jetre P450 1A2 (CYP1A2).

Kod prevremeno rođene novorođenčadi utvrđena je interkonverzija kofeina i teofilina: približno 25% teofilina se konvertuje u kofein nakon primene teofilina i očekuje se da će se približno 3 - 8% primenjenog kofeina konvertovati u teofilin.

Eliminacija

Kod mlađe novorođenčadi zbog nezrelosti funkcije jetre i/ili bubrega izlučivanje kofeina je mnogo sporija nego kod odraslih. Kod novorođenčadi klirens kofeina odvija se skoro potpuno izlučivanjem putem bubrega. Prosečno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) i udeo nepromenjenog kofeina izlučenog urinom (A_e) kod novorođenčadi obrnuto su srazmerni gestacijskom/postmenstrualnom uzrastu. Kod novorođenčadi $t_{1/2}$ je približno 3 - 4 dana, a A_e je približno 86% (u okviru 6 dana). Kad se dostigne uzrast od 9 meseci, metabolizam kofeina približan je onom uočenom kod odraslih ($t_{1/2} = 5$ sati i $A_e = 1\%$).

Studije ispitivanja farmakokinetike kofeina nisu sprovedene kod novorođenčadi sa insuficijencijom jetre ili bubrega.

Ako je prisutno značajno oštećenje funkcije bubrega, a uzimajući u obzir povećanu mogućnost akumulacije, potrebno je redukovanje dnevnih doza održavanja kofeina i doze treba da se odrede prema izmerenim koncentracijama kofeina u krvi. Kod prevremeno rođene novorođenčadi sa holestatskim hepatitisom produženo je poluvreme eliminacije kofeina sa povećanjem koncentracije u plazmi iznad normalne granice variranja, što znači da je potreban poseban oprez u doziranju kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kofeina, pretklinički podaci nisu pokazali povećan rizik za ljude. Međutim, velike doze su kod glodara izazvale konvulzije. Terapijske doze su izazvale neke promene ponašanja kod novorođenih pacova, što je najverovatnije, posledica povećane ekspresije adenzinskih receptora, koja se zadržala i u odraslom dobu. Pokazalo se da kofein nema mutageni niti onkogeni rizik. Moguće teratogeno dejstvo i uticaj na reproduktivne sposobnosti koje je primećeno kod životinja nije relevantno za njegovu primenu u populaciji prevremeno rođene novorođenčadi, kod koje je ovaj lek indikovano.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, monohidrat;
Natrijum-citrat;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati niti primenjivati istovremeno kroz isti intravenski put sa drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Nakon otvaranja ampule, lek se mora odmah upotrebiti.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Nakon razblaženja, dokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom perioda od 24 sata na temperaturi od 25 °C i na temperaturi od 2°C do 8°C .

Sa mikrobiološke tačke gledišta, kada se primenjuje sa rastvorom za infuziju, lek treba odmah upotrebiti nakon razblaživanja aseptičnom tehnikom.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja i prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od providnog stakla tipa I zapremine 2 mL sa 1 mL rastvora. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 ampula (po 5 ampula u dva PVC uloška) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Tokom rukovanja lekom potrebno je strogo se pridržavati aseptične tehnike jer lek ne sadrži konzervans.

Pre primene lek Peyona treba vizuelno proveriti na prisustvo čestica ili promenu boje.

Treba odbaciti ampule koje sadrže rastvor koji je promenio boju ili koji sadrži vidljive strane čestice.

Lek Peyona može da se koristiti bez razblaživanja ili razblažen u sterilnom rastvoru za infuziju, kao što su glukoza 50 mg/mL (5%), natrijum-hlorid 9 mg/mL (0,9%) ili kalcijum-glukonat 100 mg/mL (10%) i to odmah po otvaranju ampule.

Razblažen rastvor mora biti bistar i bezbojan. Svi pareneralni rastvori moraju biti vizuelno provereni na strane čestice i na promenu boje pre upotrebe. Ne koristite lek ako je promenio boju ili ako su prisutne strane čestice.

Za jednokratnu upotrebu. Odbacite svaku neiskorišćenu količinu preostalu u ampuli. Neiskorišćene količine nemojte čuvati za kasniju upotrebu.

Nema posebnih zahteva za odlaganje.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EUROFARM D.O.O. BEOGRAD

Boška Petrovića 3a

Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03131-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.02.2015.

Datum obnove dozvole: 10.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2020.