

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Peyona[®]

rastvor za infuziju i oralni rastvor, 20 mg/mL

Pakovanje: ukupno 10 ampula, 10 x 1 mL

Ime leka, oblik, jačina i pakovanje

Proizvođač: **Chiesi Pharmaceuticals GmbH**

Adresa: **Gonzagagasse 16/16, 1010 Beč, Austrija**

Podnosilac zahteva: **Eurofarm d.o.o., Beograd**

Adresa: **Boška Petrovića 3a, 11040 Beograd, Srbija**

1. IME LEKA

Peyona[®], 20mg/mL, (izraženo na kofein-citrat), rastvor za infuziju i oralni rastvor

INN: kofein

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan 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.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

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

Terapiju kofein-citratom treba započeti pod nadzorom lekara koji ima iskustva u neonatalnoj intenzivnoj nezi. Terapija treba da se primeni isključivo na neonatalnom odeljenju intenzivne nege na kome su dostupna adekvatna sredstva za nadzor i praćenje pacijenta.

Doziranje:

Preporučeni režim doziranja kod prethodno netretirane 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. Alternativni način je da se doza održavanja od 5 mg po kg telesne mase primenjuje oralnim putem, na primer 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 izražena u obliku kofeina iznosi polovinu doze izražene u obliku kofein-citrata (20 mg kofein-citrata ekvivalentno je 10 mg kofeina).

	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 na preporučenu udarnu dozu, može se posle 24 sata primeniti druga udarna doza od maksimalno 10–20 mg/kg.

U slučaju nedovoljnog odgovora razmotriti primenu 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 gestacijsku starost (videti odeljak 5.2). Kada je klinički indikovano potrebno je pratiti nivo kofeina u plazmi. U slučaju da pacijenti na drugu udarnu dozu ili na dozu održavanja od 10 mg/kg/dan ne reaguju adekvatno, potrebno je preispitati dijagnozu apnee kod prevremeno rođene novorođenčadi (videti odeljak 4.4).

Prilagođavanje doze:

Koncentracije kofeina u plazmi treba da se prate periodično tokom terapije u slučajevima nepotpunog kliničkog odgovora ili znakova toksičnosti.

Pored toga, možda će biti potrebno prilagoditi dozu u skladu sa medicinskom procenom nakon rutinskog određivanja koncentracije kofeina u plazmi u rizičnim situacijama, kao što su:

- ekstremno nezrela novorođenčad (< 28 nedelja gestacijske starosti i/ili telesne težine < 1000 g) naročito kada su na parenteralnoj ishrani
- novorođenčad sa oštećenjem bubrega i jetre (videti odeljak 4.4 i 5.2)
- novorođenčad sa konvulzivnim poremećajima
- novorođenčad sa poznatom i klinički značajnom srčanom bolesti
- novorođenčad koja istovremeno primaju lekove za koje se zna da utiču na metabolizam kofeina (videti odeljak 4.5)
- novorođenčad 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 a 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 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 nivoi kofeina vezani za klinički uspeh kretali u rasponu od 8 do 30 mg/L i obično nije bilo nedoumica u pogledu bezbednosti kod nivoa nižih od 50 mg/L.

Trajanje lečenja

Optimalno trajanje lečenja nije utvrđeno. U najnovijoj velikoj multicentričnoj studiji kod prevremeno rođene novorođenčadi zabeleženo je srednje vreme 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 ovo ograničenje u pojedinačnim slučajevima 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 da posle prestanka lečenja kofein-citratom postoji rizik od ponavljanja apnee, pacijente treba pratiti još oko nedelju dana.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega

Ograničeno je iskustvo u primeni kofein-citrata kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega. U sprovedenoj postmarketinškoj studiji bezbednosti, pokazalo se da je učestalost neželjenih dejstava kod malog broja ekstremno nezrele novorođenčadi sa oštećenom funkcijom 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 u određivanju veličine doze potrebno je rukovoditi se merenjima kofeina u plazmi.

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

Način primene

Kofein-citrat se može primenjivati putem intravenske infuzije ili oralnom primenom. 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

Apnea

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 fetalni krvotok (videti odeljak 4.2 i 5.2).

Majke koje doje novorođenčad lečenu kofein-citratom ne smeju 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 izuzetan 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. Stoga kofein-citrat treba primenjivati sa oprezom 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 kardiokografiji (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 ekstremno nezrele novorođenčadi sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, povećana u odnosu na prevremeno rođenu novorođenčad sa normalnom funkcijom ovih organa. (videti odeljak 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, uzročna 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 i u suštini je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod prevremeno rođenih 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 rođenih novorođenčadi je ograničen zbog nezrelosti enzimskog sistema jetre.

Iako postoji malo podataka o interakciji kofeina sa drugim aktivnim supstancama kod prevremeno rođenih novorođenčadi, nakon istovremene primene aktivnih supstanci za koje je zabeleženo da smanjuju eliminaciju kofeina kod odraslih (npr. cimetidin i ketokonazol) mogu biti potrebne niže doze kofein-citrata a više 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 doksaprama može potencirati njihove stimulatorne efekte na kardiorespiratorni i centralni nervni sistem. Ako je indicirana istovremena upotreba, mora se pažljivo pratiti srčani ritam i krvni pritisak.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

U ispitivanjima na životinjama, kofein je u visokim dozama pokazao embriotoksične i teratogene efekte. Obzirom na kratkotrajnu primenu kod prevremeno rođenih novorođenčadi ovi efekti nisu značajni (videti odeljak 5.3).

Dojenje

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

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

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

Fertilitet

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

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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. Ovi efekti zavise od doze i zbog njih može biti potrebno merenje nivoa kofeina u plazmi i redukovanje doze.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva opisana u novijoj i starijoj literaturi i podaci dobijeni iz postmarketinške studije bezbednosti, koja mogu biti povezana sa kofein-citratom navedena su niže u tabeli, grupisana u skladu sa klasama sistema organa prema MedDRA terminologiji.

Učestalost je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), veoma retka ($< 1/10,000$) i nepoznata (prema dostupnim podacima nemoguće je odrediti učestalost).

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sepsa	Nepoznata
Imunološki poremećaji	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 na nivou uha i centra za ravnotežu	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
Laboratorijska ispitivanja	Porast izlučivanja urina, porast koncentracije natrijuma i kalcijuma u urinu, sniženje hemoglobina, sniženje tiroksina	Nepoznata

Opis pojedinih neželjenih dejstava

Nekrotični enterokolitis je čest uzrok morbiditeta i mortaliteta kod prevremeno rođenih 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 rođenih 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 rođenih novorođenčadi lečenih kofein-citratom (videti odeljak 5.1) nije pokazala porast učestalosti 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 sniženje 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 rođenih novorođenčadi koji su bili na terapiji lekom Peyona, prikupljeni su bezbednosni podaci za 31 ekstremno nezrelo novorođenče 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 izveštaji su bili vezani za kardiološke poremećaje (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 nivoa kofeina u plazmi koji su objavljeni nakon predoziranja je bio približno 50mg/L do 350 mg/L.

Simptomi

Znaci i simptomi navedeni u literaturi posle predoziranja kofeinom kod prevremeno rođenih novorođenčadi uključuju hiperglikemiju, hipokalijemiju, fini tremor ekstremiteta, uznemirenost, hipertoniju, opistotonus, tonično-klonične pokrete, konvulzije, tahipneju, tahikardiju, povraćanje, gastričnu iritaciju, gastrointestinalnu hemoragiju, pireksiju, nervozu, povišen nivo 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 rođenih 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 kod: N06BC01

Mehanizam dejstva

Kofein je strukturno sličan metilksantinima teofilinu i teobrominu.

Veći deo njegovog dejstva pripisuje se antagonističkom delovanju na adenozijske receptore, podvrstu A₁ i podvrstu A_{2A}, što se pokazalo u testovima vezivanja na receptor i zapaženo je pri koncentracijama kakve se postižu kod terapijske primene u ovoj indikaciji.

Farmakodinamski efekti

Glavno delovanje kofeina je da je on stimulans centralnog nervnog sistema. Na tome se bazira dejstvo kofeina u apnei kod prevremeno rođenih novorođenčadi, za koji je predloženo nekoliko mehanizama delovanja, uključujući: (1) stimulaciju respiratornog centra, (2) povišenu minutnu ventilaciju, (3) sniženje praga za hiperkapniju, (4) pojačanje odgovora na hiperkapniju, (5) povišenje tonusa 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 rođenih 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 peroralno (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 apnea 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.

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

Novija velika placebo kontrolisana multicentrična studija (n=2006) je proveravala kratkotrajne i dugotrajne ishode (18 do 21 mesec) prevremeno rođenih novorođenčadi lečenih kofein-citratom. Novorođenčad koja je primila kofein-citrat dobila je i.v. 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 je bila nedeljno prilagođavana u skladu sa promenama u telesnoj masi, i mogla se davati oralno kada novorođenčad počnu potpuno da tolerišu enteralnu ishranu. Terapija kofeinom je smanjila stopu bronhopulmonalne displazije [odds ratio 95% CI 0,63 (0,52 do 0,76)] i poboljšala stopu preživljavanja bez razvoja neurološkog invaliditeta (odds ratio 95% CI 0,77 (0,64 do 0,93)).

Veličina i smer efekta 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 (odds ratio 95% CI za smrtnost i invaliditet, videti tabelu niže).

Smrtnost ili invaliditet prema podgrupi respiratorne podrške na početku studije

Podgrupe	Odds ratio 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 se lako rastvara 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 rođenih novorođenčadi, maksimalna koncentracija kofeina u

plazmi (C_{max}) bila je u rasponu od 6 - 10mg/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 produžen.

Distribucija

Posle primene kofein-citrata kofein se brzo distribuira u mozak. Koncentracije kofeina u cerebrospinalnoj tečnosti prevremeno rođenih novorođenčadi je približna nivou u plazmi. Prosečni volumen distribucije (V_d) kofeina kod novorođenčadi (0,8 – 0,9 L/kg) je neznatno veći nego kod odraslih (0.6 L/kg). Podaci o vezivanju za proteine plazme kod prevremeno rođenih novorođenčadi ili odojčadi nisu raspoloživi. Kod odraslih prosečno vezivanje za proteine plazme *in vitro* približno je oko 36%.

Kofein lako prolazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mleko.

Biotransformacija

Metabolizam kofeina kod prevremeno rođenih novorođenčadi je vrlo ograničen zbog nezrelosti enzimskog sistema jetre i najveći broj aktivnih supstanci se eliminiše putem urina. Kasnije se u biotransformaciju kofeina uključuje citohrom jetre P450 1A2 (CYP1A2).

Kod prevremeno rođenih novorođenčadi utvrđena je interkonverzija kofeina i teofilina: nivoi kofeina iznose približno 25% nivoa teofilina nakon primene teofilina i očekuje se da će se približno 3 - 8% primenjenog kofeina konvertovati u teofilin.

Eliminacija

Kod mlade novorođenčadi zbog nezrelosti funkcije jetre i/ili bubrega izlučivanje kofeina je mnogo sporije nego kod odraslih. Kod prevremeno rođenih novorođenčadi klirens kofeina odvija se skoro potpuno izlučivanjem putem bubrega. Prosečno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) i udeo izlučenog nepromenjenog kofeina u urinu (A_e) kod novorođenčadi su obrnuto srazmerni gestacijskom/postmenstrualnom uzrastu. Kod novorođenčadi $t_{1/2}$ je približno 3 - 4 dana, a A_e je približno 86% (za 6 dana). Kad se dostigne starost od 9 meseci, metabolizam kofeina približan je onome 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 određuju prema merenjima nivoa kofeina u krvi. Kod prevremeno rođenih novorođenčadi sa holestatskim hepatitisom produženo je poluvreme eliminacije kofeina sa povećanjem nivoa 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. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kofeina, preklinički podaci nisu pokazali veliki rizik za ljude. Međutim, visoke doze su kod glodara izazvale konvulzije. Terapijske doze su izazvale neke promene ponašanja kod novorođenih pacova, najverovatnije kao posledica porasta ekspresije adenozijskih receptora, koja se zadržala do odrasle dobi. 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 kod prevremeno rođenih novorođenčadi.

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.

Nakon otvaranja ampule, lek se mora odmah upotrebiti.

Pokazalo se da je razblažen rastvor hemijski i fizički stabilan 24 sata na temperaturi od 25 °C i od 2 - 8 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, kada se primenjuje sa rastvorom za infuziju, lek treba odmah upotrebiti nakon razblaživanja pod aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju. Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

O uslovima čuvanja rastvorenog leka videti odeljak 6.3.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Lek se ne sme koristiti nakon isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji.

Ampule svih parenetralnih rastvora moraju biti vizuelno proverene pre upotrebe na eventualno prisustvo čestica.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Ampule od providnog stakla tipa I zapremine 2 mL, u koje se puni 1 mL rastvora. U kartonskoj kutiji se nalazi 10 ampula (po 5 ampula u dva PVC blistera) i uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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 parenetralni 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
11040 Beograd
Republika Srbija

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-00601-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

11.02.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2015.