

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Peyona 20 mg/ml infusioonilahus ja suukaudne lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 20 mg kofeiinsitraati (mis vastab 10 mg kofeiinile).

Üks 1 ml ampull sisaldab 20 mg kofeiinsitraati (mis vastab 10 mg kofeiinile).

Üks 3 ml ampull sisaldab 60 mg kofeiinsitraati (mis vastab 30 mg kofeiinile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Suukaudne lahus.

Selge, värvitu vesilahus, mille pH = 4,7.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse apnoe ravi enneaegsetel vastsündinutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kofeiinsitraadiga võib alustada ravi vastsündinute intensiivravis kogenud arsti järelevalve all. Ravi võib manustada ainult vastsündinute intensiivravi osakonnas, kus on piisavalt vahendeid patsiendi järelevalveks ja jälgimiseks.

#### Annustamine

Soovituslik annustamisskeem varem ravimata imikutele on küllastusannus 20 mg kofeiinsitraati kehakaalu kilogrammi kohta, manustatuna aeglase intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutades infusioonipumba süstalt või muud doseerivat infundeerimisvahendit. Pärast 24-tunnist intervalli võib manustada iga 24 tunni järel säilitusannuseid 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta aeglase intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul. Alternatiivselt võib manustada säilitusannuseid 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga 24 tunni järel suukaudselt, näiteks nasogastraalse sondi kaudu. Kofeiinsitraadi soovituslikud küllastus- ja säilitusannused on esitatud järgmises tabelis, milles on selgitatud kofeiinsitraadina väljendatud süstitavate ja manustatavate koguste vahelist suhet. Kofeiinina väljendatud annus moodustab poole kofeiinsitraadina väljendatud annusest (20 mg kofeiinsitraati vastab 10 mg kofeiinile).

	Kofeiinsitraadi annus (mahult)	Kofeiinsitraadi annus (mg kehakaalu kg kohta)	Manustamistee	Sagedus
Küllastusannus	1,0 ml kehakaalu kg kohta	20 mg kehakaalu kg kohta	Intravenoosne infusioon (30 minuti jooksul)	Üks kord
Säilitusannus*	0,25 ml kehakaalu kg kohta	5 mg kehakaalu kg kohta	Intravenoosne infusioon (10 minuti jooksul) või suukaudse manustamise teel	Iga 24 tunni järel*

\* Alates 24 tunni möödumisest küllastusannusest

Enneaegsetele vastsündinutele, kellel ei teki soovitusliku küllastusannuse korral piisavat ravivastust, võib manustada teise küllastusannuse maksimaalselt 10-20 mg/kg 24 tunni jooksul.

Vähese ravivastuse korral tuleks kaaluda suuremaid säilitusannuseid kui 10 mg/kg. Siinjuures tuleb arvestada pika poolväärtusajaga kofeiini kuhjumise võimalusega, kui tegemist on enneaegse vastsündinuga, ning samuti kofeiini metaboliseerimisvõime progressiivset suurenemist menstruaatsiooni järgses vanuses (vt lõik 5.2). Kliinilisel näidustusel võib kofeiini sisaldust plasmas jälgida. Enneaegsetel võib apnoe diagnoosi uuesti hinnata, kui ei saada piisavat ravivastust teisele küllastus- ja säilitusannusele 10 mg/kg päevas (vt lõik 4.4).

#### *Annuse kohandamine ja jälgimine*

Puuduliku ravivastuse või toksilisuse nähtude korral võib osutada vajalikuks jälgida kofeiini kontsentratsioone plasmas perioodiliselt kogu ravi vältel.

Peale selle võib osutada vajalikuks kohandada annuseid arsti otsusel pärast kofeiini plasmakontsentratsioonide rutiinset kontrolli järgmiste riskide korral:

- eelkõige parenteraalselt toidetakse väga enneaegsed imikud (sündinud < 28 rasedusnädalal ja/või kehakaaluga < 1000 g); maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega imikud (vt lõigud 4.4 ja 5.2)
- krambihäiretega imikud
- teadaoleva kliiniliselt olulise südamehaigusega imikud
- imikud, kellele manustatakse samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt häirivad kofeiini metabolismi (vt lõik 4.5)
- imikud, kelle emad tarbivad imetamise ajal kofeiini.

Soovitav on mõõta kofeiinitasemeid ravi algul:

- imikutel, kelle emad on tarbinud enne sünnitust suurtes kogustes kofeiini (vt lõik 4.4)
- imikutel, keda on varem ravitud teofülliiniga, mis metaboliseerub kofeiiniks.

Kofeiini poolväärtusaeg on enneaegsetel vastsündinutel pikenenud ja see võib nende kehasse koguneda, mistõttu pikemaajalist ravi saavaid imikuid võib osutada vajalikuks jälgida (vt lõik 5.2). Vereproove võib kontrollimiseks võtta ravi ebaõnnestumise korral vahetult enne järgmist annust ning toksilisuse kahtluse korral 2–4 tunni jooksul pärast eelmist annust.

Kuigi kofeiini terapeutilist plasmakontsentratsioonide vahemikku ei ole kirjanduse andmetel kindlaks määratud, jäävad kliinilise kasulikkusega seostatavates uuringutes kofeiinitasemed vahemikku 8–30 mg/l ja plasmatasemetel alla 50 mg/l ei ole tavajuhul ohutusprobleeme tekkinud.

#### *Ravi kestus*

Ravi optimaalset kestust ei ole kindlaks määratud. Hiljutises suures mitmekeskuselises uuringus enneaegsete vastsündinutega oli ravi kestuse mediaan 37 päeva.

Kliinilises praktikas jätkatakse ravi tavaliselt kuni imiku korrigeeritud vanuse järgi 37 nädala vanuseks saamiseni, sest selleks ajaks kaob enneaegsusest põhjustatud apnoe tavaliselt spontaanselt. Seda ülempiiri võib siiski arsti otsusel üksikjuhtudel kohandada olenevalt ravivastusest või apnoeepisoodide jätkumisest olenemata ravist või muudel kliinilistel kaalutlustel. Kofeiinsitraadi manustamine on soovitatav lõpetada, kui patsiendil ei ole esinenud 5–7 päeva jooksul olulisi apnoehooge.

Kui patsiendil apnoe hood korduvad, võib kofeiinsitraadi manustamist uuesti alustada kas säilitusannusega või poole võrra vähendatud küllastusannusega, olenevalt kofeiinsitraadi manustamise lõpetamise ja apnoe kordumise vahelisest intervallist.

Kofeiini aeglase eliminatsiooni tõttu sellel patsiendirühmal ei ole annuse järkjärguline vähendamine ravi lõpetamisel vajalik.

Kuna pärast kofeiinsitraadiravi lõpetamist tekib apnoe kordumise risk, tuleb patsiendi jälgimist jätkata ligikaudu nädala jooksul.

#### *Maksa- ja neerufunktsiooni kahjustus*

Neeru- ja maksakahjustusega patsientidega on vähe kogemusi. Turuletulekujärgses ohutusuuringu, leiti, et vähesel hulgal neeru- ja/või maksakahjustusega väga enneaegsetel imikutel oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui elundikahjustuseta enneaegsetel imikutel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Neerupuudulikkuse korral suureneb akumulatsiooni risk. Kofeiinsitraadi säilitusannust päeva kohta tuleb vähendada ja annuse määramisel juhendada kofeiini kontsentratsioonidest plasmas. Väga enneaegsetel imikutel kofeiini kliirens maksafunktsioonist ei sõltu. Kofeiini metabolism maksas areneb sünnijärgsetel nädalatel progresseeruvalt ning vanematel imikutel võib maksahaigus näidata kofeiini plasmatasemete jälgimise vajadust ning tingida annuse vähendamist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Manustamisviis

Kofeiinsitraati manustatakse veeniinfusiooni teel või suu kaudu. Ravimit ei tohi manustada intramuskulaarse, subkutaanse, intratekaalse või intraperitoneaalse süstena.

Intravenoosse manustamise korral tuleb kofeiinsitraati manustada kontrollitud intravenoosse infusioonina, kasutades ainult infusioonipumba süstalt või muud doseerivat infundeerimisvahendit. Kofeiinsitraati võib kasutada kas lahjendamata või pärast lahjendamist steriilsetes infusioonilahustes, nt glükoosi 50 mg/ml (5%) või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või kaltsiumglükonaadi 100 mg/ml (10%) lahuses kohe pärast ampullist väljatõmbamist (vt lõik 6.6).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Apnoe

Enneaegsete imikute apnoe on diagnoositav välistamise tulemusena. Enne ravi alustamist kofeiinsitraadiga tuleb välistada apnoe muud põhjused (nt kesknärvisüsteemi häired, primaarne kopsuhaigus, aneemia, sepsis, metaboolsed häired, südame ja veresoonekonna häired või obstruktiivne apnoe) või need õigesti välja ravida. Ravivastuse puudumine kofeiiniravile (mida vajaduse korral kinnitatakse plasmatasemete mõõtmisega) võib viidata apnoe muule põhjusele.

#### Kofeiini tarbimine

Kui vastsündinu ema on tarvitanud enne sünnitust suurtes kogustes kofeiini, tuleb enne ravi alustamist kofeiinsitraadiga mõõta kofeiini kontsentratsioon plasmas, sest kofeiin imendub kergesti platsenta kaudu loote vereringesse (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kofeiinsitraadiga ravitavaid vastsündinuid imetavad emad ei tohi tarbida kofeiini sisaldavaid toiduaineid, jooke ega ravimeid (vt lõik 4.6), sest kofeiin imendub rinnapiima (vt lõik 5.2).

#### Teofülliin

Vastsündinutel, keda on varem ravitud teofülliiniga, tuleb enne ravi alustamist kofeiinsitraadiga mõõta kofeiini kontsentratsiooni plasmas, sest enneaegsed imikud metaboliseerivad teofülliooni kofeiiniks.

#### Krambihood

Kofeiin on kesknärvisüsteemi stimuleeriv aine ja kofeiini üleannuse korral on esinenud krampe. Kofeiinsitraadi kasutamisel krambihäiretega vastsündinutel peab olema äärmiselt ettevaatlik.

#### Südame ja veresoonekonna nähud

Kofeiin on suurendanud avaldatud uuringute andmeil südame löögisagedust, vasaku vatsakese minutimahtu ja löögimahtu. Seega peaks olema ettevaatlik kofeiinsitraadi kasutamisel teadaoleva südame ja veresoonkonna haigusega vastsündinutel. Tundlikel inimestel on kofeiin põhjustanud tahhüarütmiaid. Vastsündinutel avaldub see tavaliselt lihtsa siinustahhükardiana. Kui kardiotokeograaf (KTG) on näidanud enne imiku sündi ebataavalisi rütmihäireid, peab olema kofeiinsitraadi manustamisel ettevaatlik.

#### Neeru- ja maksakahjustus

Kofeiinsitraadi manustamisel neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega enneaegsetele vastsündinutele peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgses ohutusuringus, leiti, et vähesel hulgal neeru- ja/või maksakahjustusega väga enneaegsetel imikutel oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui elundikahjustuseta enneaegsetel imikutel (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Annuse kohandamiseks peab sellel patsiendirühmal jälgima kofeiini kontsentratsioone plasmas, et vältida toksilisust.

#### Nekrotiseeriv enterokoliit

Nekrotiseeriv enterokoliit on levinud haigestumise ja suremuse põhjus enneaegsetel vastsündinutel. Teatatud on metüülksantiinide kasutamise võimalikust seosest nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimisega. Põhjuslikku seost kofeiini või muude metüülksantiinide kasutamise ja nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise vahel ei ole siiski kindlaks määratud. Nagu kõiki enneaegseid imikuid, tuleb kofeiinsitraadiga ravitavaid imikuid hoolikalt jälgida nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise suhtes (vt lõik 4.8).

Kofeiinsitraadi kasutamisel gastroösofageaalse reflukshaigusega imikutel peab olema ettevaatlik, sest ravi võib seda haigust süvendada.

Kofeiinsitraat põhjustab üldist metabolismi kiirenemist, mis võib ravi ajal suurendada energia ja toitainete vajadust.

Kofeiinsitraadist põhjustatud diureesi ja elektrolüütide kaotuse tõttu võib osutuda vajalikuks vedelikukaotust ja elektrolüütide häireid korrigeerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Enneaegsetel vastsündinutel esineb kofeiini ja teofüllüüni vastastikust muundumist. Neid toimeaineid ei tohi kasutada samaaegselt.

Tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) on põhiline inimestel kofeiini metabolismis osalev ensüüm. Seetõttu võib kofeiinil olla koostoimeid toimeainetega, mis on CYP1A2 substraadid või pärssivad või indutseerivad CYP1A2-d. Enneaegsetel vastsündinutel on kofeiini metabolism siiski nende ebaküpse maksaensüümide süsteemi tõttu piiratud.

Kuigi kofeiini koostoime kohta teiste toimeainetega enneaegsetel vastsündinutel on vähe andmeid, võib osutuda vajalikuks kasutada kofeiinsitraadi väiksemaid annuseid pärast selle manustamist koos toimeainetega, mis on täiskasvanutel vähendanud kofeiini eliminatsiooni (nt tsimetidiin ja ketokonasool) ja kasutada kofeiinsitraadi suuremaid annuseid pärast selle manustamist koos toimeainetega, mis suurendavad kofeiini eliminatsiooni (nt fenobarbitaal ja fenütoiin). Koostoimete tekkimise kahtluse korral tuleb mõõta kofeiini kontsentratsioone plasmas.

Kuna bakterite ülemäärast kasvu sooles seostatakse nekrotiseeriva enterokoliidi tekkega, võib kofeiinsitraadi manustamine koos maohappe eritumist pärssivate ravimitega (antihistamiin H2 retseptori blokaatorid või prootonpumba inhibiitorid) teoreetiliselt nekrotiseeriva enterokoliidi riski suurendada (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Kofeiini samaaegne kasutamine doksapraamiga võib võimendada nende stimuleerivat toimet kardiorespiratoorsele süsteemile ja kesknärvisüsteemile. Kui samaaegne kasutamine on näidustatud, tuleb hoolikalt jälgida südame rütmi ja vererõhku.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Loomkatsed on näidanud suurtes annustes kofeiini embrüotoksilisust ja teratogeensust. Need toimed ei ole asjakohased lühiajalise manustamise suhtes enneaegsete vastsündinute rühmale (vt lõik 5.3).

### Imetamine

Kofeiin eritub rinnapiima ja läbib kergesti platsenta loote vereringesse (vt lõik 5.2).

Kofeiinsitraadiga ravitavaid vastsündinuid imetavad emad ei tohi tarbida kofeiini sisaldavaid toiduaineid, jooke ega ravimeid.

Vastsündinutel, kelle emad on tarbinud enne sünnitust suurtes kogustes kofeiini, tuleb enne ravi alustamist kofeiinsitraadiga mõõta kofeiini kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4).

### Fertiilsus

Loomadel täheldatud toimed reproduktiivsusele ei ole selle näidustuse suhtes enneaegsete vastsündinute puhul asjakohased (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kofeiinsitraadi tõenäolisi kõrvaltoimeid võib prognoosida kofeiini ja teiste metüülksantiinide teadaoleva farmakoloogia ja toksikoloogia põhjal. Kirjeldatud toimete hulka kuuluvad kesknärvisüsteemi stimulatsioon, nt krampid, ärrituvus, rahutus ja närvilisus, toimed südamele, nt tahhükardia, arütmia, hüpertensioon ja löögimahu suurenemine, ning ainevahetus- ja toitumishäired, nt hüperglükeemia. Need on annusega seotud toimed, mille tekkimisel võib osutuda vajalikuks mõõta tasemeid plasmas ja vähendada annust.

### Kõrvaltoimete tabel

Lühi- ja pikaajalise kasutamise kohta avaldatud kirjanduses kirjeldatud ja turuletulekujärgsest ohutusalasest uuringust saadud kõrvaltoimed, mida võib seostada kofeiinsitraadi kasutamisega, on allpool loetletud organsüsteemide kaupa, kasutades eelistatavaid termineid (MedDRA). Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Sagedus</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	sepsis	teadmata
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioon	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüperglükeemia	sage
	hüpoglükeemia, kasvupeetus, toidutalumatus	teadmata

Närvisüsteemi häired	krambid	aeg-ajalt
	ärrituvus, närvilisus, rahutus, ajukahjustus	teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	kurtus	teadmata
Südame häired	tahhükardia	sage
	arütmia	aeg-ajalt
	vasaku vatsakese minutimahu suurenemine ja löögimahu suurenemine	teadmata
Seedetrakti häired	regurgitatsioon, maosisaldise aspiratsiooni suurenemine, nekrotiseeriv enterokoliit	teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	flebiit infusioonikohal, põletik infusioonikohal	sage
Uuringud	uriinikoguse suurenemine, uriini naatriumi- ja kaltsiumitaseme tõus, hemoglobiinitaseme vähenemine, türoksiinitaseme vähenemine	teadmata

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nekrotiseeriv enterokoliit on levinud haigestumise ja suremuse põhjus enneaegsetel vastsündinutel. Teatatud on metüülksantiinide kasutamise võimalikust seosest nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimisega. Põhjuslikku seost kofeiini või muude metüülksantiinide kasutamise ja nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise vahel ei ole siiski kindlaks määratud.

Kofeiinsitraadi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 85 enneaegse imikuga (vt lõik 5.1) diagnoositi nekrotiseeriv enterokoliit uuringu pimefaasis kahel aktiivravi saanud imikul ja ühel platseebot saanud imikul ning uuringu avatud faasis kolmel kofeiini kasutanud imikul. Kolm uuringu ajal nekrotiseerivasse enterokoliiti haigestunud imikut surid. Suures mitmekesuselises uuringus (n = 2006), milles uuriti kofeiinsitraadiga ravi pikaajalist toimet enneaegsetele imikutele (vt lõik 5.1), ei esinenud nekrotiseerivat enterokoliiti kofeiini kasutanud rühmas sagedamini kui platseeborühmas. Nagu kõiki enneaegseid imikuid, tuleb kofeiinsitraadiga ravitavaid imikuid hoolikalt jälgida nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

Täheldati ajukahjustust, krampe ja kurtust, kuid sagedamini platseeborühmas.

Pikaajalise ravi korral võib kofeiin pärssida erütropoetiini sünteesi ja seetõttu vähendada hemoglobiinikontsentratsiooni.

Imikutel on täheldatud ravi algul türoksiinitaseme (T4) ajutist langust, kuid ravi jätkudes see kaob. Olemasolevad andmed ei näita vastsündinute kofeiiniravi pikaajalisi kõrvaltoimeid neuroloogilisele arengule, kasvupeetusele ega südameveresoonekonnale, seedetraktile ega endokriinsüsteemile. Kofeiin ei näi süvendavat aju hüpoksiat ega sellest tulenevaid kahjustusi, kuigi seda võimalust ei saa välistada.

### Muud erirühmad

Turuletulekujärgses ohutusuurings, mille käigus raviti Peyonaga 506 enneaegset imikut, koguti ohutuselaseid andmeid neeru- ja/või maksakahjustusega 31 väga enneaegse imiku kohta. Tähtsamat, et selles elundikahjustusega alarühmas oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem, kui teistel, elundikahjustuseta imikutel. Enamasti teatati südame kahjustustest (tahhükardia, sealhulgas üks arütmia juhtum).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pärast üleannust on kofeiini tasemed plasmas olnud avaldatud andmeil ligikaudu 50 mg/l kuni 350 mg/l.

### Sümptomid

Pärast kofeiini üleannust enneaegsetel imikutel tekkinud nähud ja sümptomid on kirjanduse andmeil hüperglükeemia, hüpokaleemia, jäsemete kerge treemor, rahutus, hüpertoonia, opistotoonus, toonilis-kloonilised liigutused, krambihood, tahhüpnöe, tahhükardia, oksendamine, maoärritus, seedetrakti verejooks, pürektsia, närvilisus, vere ureataseme tõus ja valgeliblede arvu suurenemine, tahtmatud lõua- ja huuleliigutused. Ühel juhul esinesid kofeiini üleannuse tüsistusena intraventrikulaarne verejooks ja pikaajalised neuroloogilised järelnähud. Üleannusega seotud surmajuhte ei ole enneaegsetel imikutel esinenud.

### Ravi

Kofeiini üleannuse ravi on eelkõige sümptomaatiline ja toetav. Tuleb jälgida kaaliumi ja glükoosi tasemeid plasmas ning korrigeerida hüpokaleemia ja hüperglükeemia. Pärast verevahetusülekannet on kofeiini tasemed plasmas vähenenud. Krampe võib ravida krambivastaste ravimite intravenoosse manustamise teel (diasepaam või mõni barbituraat, nt pentobarbitaalnaatrium või fenobarbitaal).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, ksantiini derivaadid, ATC-kood: N06BC01

### Toimemehhanism

Kofeiin on struktuurilt lähedane metüülksantiinidele teofülliinile ja teobromiinile.

Selle toime tuleneb enamasti adenosini retseptorite A<sub>1</sub>- ja A<sub>2A</sub>-alatuubi antagoniseerimisest, nagu on tõestatud retseptoritega seondumise katsetes ja täheldatud kontsentratsioonidel, mis on lähedased selle näidustuse puhul ravis kasutatavatele kontsentratsioonidele.

### Farmakodünaamilised toimed

Kofeiini põhitoime on kesknärvisüsteemi stimuleerimine. Sellel põhineb ka kofeiini toime enneaegsete imikute apnoe ravis, mille kohta on pakutud mitut toimemehhanismi, sealhulgas: (1) hingamiskeskuse stimulatsioon, (2) respiratoorse minutimahu suurenemine, (3) hüperkapnia tekkimise läve alanemine, (4) tugevam reageerimine hüperkapniale, (5) skeletilihaste toonuse tõus, (6) diafragma väsimuse vähenemine, (7) ainevahetuse kiirenemine, ja (8) hapnikutarbimise suurenemine.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kofeiinsitraadi kliinilist efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles võrreldi kofeiinsitraadi kasutamist platseeboga 85 enneaegsel imikul (sündinud 28 kuni < 33 rasedusnädal), kellel oli enneaegsusest põhjustatud apnoe. Imikutele manustati intravenoosselt küllastusannusena 20 mg/kg kofeiinsitraati. Seejärel manustati kas intravenoosselt või suukaudselt (toitmissondiga) kuni 10–12 päeva jooksul 5 mg/kg kofeiinsitraati. Uuringuplaan võimaldas imikuid “päästa” avatud kofeiinsitraatraviga, kui nende apnoe ravile ei allunud. Neil



juhtudel said imikud pärast 1. ravipäeva ja enne 8. ravipäeva teise küllastusannuse 20 mg/kg kofeiinsitraati.

Ravi ajal kofeiinsitraadiga oli rohkem apnoeta päevi (3,0 päeva võrreldes 1,2 päevaga platseebo kasutamisel ;  $p = 0,005$ );  $ka \geq 8$  päeva apnoeta olnud patsientide osakaal oli suurem (kofeiini rühmas 22% ja platseeborühmas 0%).

Hiljutises suures platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus ( $n = 2006$ ) uuriti kofeiinsitraadiga ravitud enneaegsete imikute ravi lühi- ja pikaajalisi (18–21 kuud) tulemusi. Kofeiinsitraadi rühma randomiseeritud imikutele manustati intravenoosse küllastusannusena 20 mg/kg, millele järgnes päevane säilitusannus 5 mg/kg. Apnoe püsidest tuleb päevast säilitusannust suurendada maksimaalse annuseni 10 mg/kg kofeiinsitraati. Säilitusannuseid kohandati üks kord nädalas, arvestades kehakaalu, ning ravimit võis anda suu kaudu, kui laps oli täielikult enteraalset toitmist. Kofeiiniravi vähendas bronhopulmonaarse düsplasia esinemissagedust [tõenäosus (95% usaldusvahemik) 0,63 (0,52 kuni 0,76)] ja parandas ilma neuroloogilise arengu puudeta elulemuse määra [tõenäosus (95% usaldusvahemik) 0,77 (0,64 kuni 0,93)].

Kofeiini toime suurus ja suund suuremuse ja puude suhtes oleneb sellest, mil määral imikud vajasid randomiseerimise ajal kunstlikku hingamist, ning oli kasulikum kunstlikku hingamist kasutanud imikutele [suremuse ja puude tekkimise tõenäosus (95% usaldusvahemik) vt allpool tabelis].

Surm või puue olenevalt kunstliku hingamise alarühmast uuringusse registreerimisel

Alarühmad	Tõenäosus (95% usaldusvahemik)
Ilma kunstliku hingamiseta	1,32 (0,81 kuni 2,14)
Mitteinvasiivne kunstlik hingamine	0,73 (0,52 kuni 1,03)
Endotrahheaalne intubatsioon	0,73 (0,57 kuni 0,94)

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Kofeiinsitraat dissotsieerub vesilahuses kergesti. Tsitraadiosa metaboliseerub pärast infusiooni või allaneelamist kiiresti.

### Imendumine

Kofeiinsitraadist eralduva kofeiini toime algab mõne minuti jooksul pärast infusiooni algust. Pärast 10 mg kofeiini suukaudset manustamist kehakaalu kilogrammi kohta enneaegsetele vastsündinutele oli kofeiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{max}$ ) 6–10 mg/l ja maksimaalne kontsentratsioon ( $t_{max}$ ) saavutati 30 minuti kuni 2 tunni jooksul. Toiteseguga toitmine imendumist ei mõjuta, kuid  $t_{max}$  võib pikeneda.

### Jaotumine

Kofeiin jaotub pärast kofeiinsitraadi manustamist kiiresti ajju. Kofeiini kontsentratsioon enneaegsete vastsündinute seljaajuvedelikus võrdub ligikaudu selle tasemega plasmas. Kofeiini keskmine jaotusmaht ( $V_d$ ) on imikutel veidi suurem (0,8–0,9 l/kg) kui täiskasvanutel (0,6 l/kg). Plasmavalkudega seondumise kohta vastsündinutel või imikutel andmed puuduvad. Täiskasvanutel on keskmine plasmavalkudega seondumise määr *in vitro* ligikaudu 36%.

Kofeiin läbib kergesti platsenta ja jõuab loote vereringesse ning eritub rinnapiima.

### Biotransformatsioon

Kofeiini metabolism enneaegsetel vastsündinutel on nende ebaküpse maksaensüümide süsteemi tõttu väga piiratud ja enamik toimeainest eritub uriiniga. Vanematel patsientidel osaleb kofeiini biotransformatsioonis maksa tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2).

Enneaegsetel vastsündinutel on esinenud kofeiini ja teofüllüüni vahelist vastastikust muundumist; pärast teofüllüüni manustamist moodustab kofeiini tase ligikaudu 25% teofüllüüni tasemest ning ligikaudu 3–8% manustatud kofeiinist muundub eeldatavasti teofüllüüniks.

### Eritumine

Noorematel imikutel toimub kofeiini eliminatsioon nende ebaküpse maksa- ja/või neerufunktsiooni tõttu palju aeglasemalt kui täiskasvanutel. Vastsündinutel toimub kofeiini kliirens peaaegu täielikult renaalse eritumise teel. Kofeiini keskmine poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) ja uriiniga muutumatuult erituv osa ( $A_e$ ) on imikutel rasedusnädalate arvu / korrigeeritud vanusega pöördvõrdelised. Vastsündinutel on  $t_{1/2}$  ligikaudu 3–4 päeva ja  $A_e$  on ligikaudu 86% (6 päeva jooksul). 9-kuuseks saades võrdsustub kofeiini metabolism ligikaudu täiskasvanute omaga ( $t_{1/2} = 5$  tundi ja  $A_e = 1\%$ ).

Kofeiini farmakokineetikat maksa- või neerupuudulikkusega vastsündinutel ei ole uuritud.

Olulise neerufunktsiooni kahjustuse korral on akumulatsiooni võimaluse suurenemist arvestades vajalik kofeiini päevaannust vähendada ning lähtuda annuste määramisel kofeiini tasemetest veres. Kolestaatilise hepatiidiga enneaegsetel imikutel on kofeiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ning plasmatasemed tõusnud üle normaalsete piiride, mis näitab, et nendele patsientidele annustamisel peab olema eriti ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kofeiini korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Suured annused kutsusid siiski rottidel esile krampe. Raviannuste kasutamisel tekkisid vastsündinud rottide käitumises teatavad muutused, tõenäoliselt adensiini retseptori suurenenud ekspressiooni tulemusena, mis püsis veel täiskasvanueas. Kofeiinil mutageenseid ega onkogeenseid riske ei leitud. Teratogeenne potentsiaal ja toime loomade reproduktiivsele funktsioonile ei ole asjakohased, arvestades selle näidustust enneaegsete imikute rühmale.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sidrunhappe monohüdraat

Naatriumsitraat

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega manustada samas intravenoosses liinis teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast ampulli avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Lahjendatud lahuse keemilist ja füüsikalist kokkusobivust on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja temperatuuril 2–8 °C.

Mikrobioloogilisest aspektist lähtudes tuleb ravim kohe pärast aseptilisel meetodil lahjendamist ära kasutada, kui seda manustatakse koos infusioonilahustega.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistvast I tüüpi klaasist 1 ml ampull

Läbipaistvast I tüüpi klaasist 3 ml ampull

Pakendis 10 ampulli.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi käsitlemisel tuleb alati rangelt järgida aseptilisi võtteid, sest see ei sisalda säilitusaineid.

Peyonat tuleb enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Värvu muutnud lahusega või nähtavaid osakesi sisaldavad ampullid tuleb ära visata.

Peyonat võib kasutada kas lahjendamata või pärast lahjendamist steriilsetes infusioonilahustes, nt glükoosi 50 mg/ml (5%) või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või kaltsiumglükonaadi 100 mg/ml (10%) lahuses kohe pärast ampullist väljatõmbamist. Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Lahjendamata ja lahjendatud parenteraalseid lahuseid peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima. Lahust, mis on värvi muutnud või sisaldab võõrosakesi, ei tohi kasutada.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Ampulli jäänud jäägid tuleb ära visata. Jääke ei tohi edaspidiseks manustamiseks alles hoida.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHIESI FARMACEUTICI SpA

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/528/002 1 ml ampullid

EU/1/09/528/001 3 ml ampullid

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02/07/2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03/03/2014

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Alfasigma S.p.A.  
Via Enrico Fermi  
IT-65020 Alanno (PE)  
Italia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Austria

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab kaardi lõppteksti kooskõlastama kohalike pädevate ametkondadega, et see sobiks vastsündinute intensiivosakonnas kasutamiseks. Kaardil peab olema järgmine põhiteave ning kaardiga tuleb varustada kõiki vastsündinute intensiivravi osakondasid, kus ravimit hakatakse pärast turuletulekut tõenäoliselt kasutama.

- Peyona on mõeldud primaarse apnoe raviks.
- Peyona ravi viiakse läbi vastsündinute intensiivravi osakonnas ning seda alustab ja juhivad vastsündinute intensiivravi kogemusega arstid.

- Täpsed küllastus- ja säilitusannused ning teave, et kofeiin võib pika poolväärtusaja tõttu enneaegse vastsündinu organismis kuhjuda.
- Kofeiin-alusena väljendatud kofeiini annus on pool kofeiinsitraadina väljendatud kofeiini annusest (20 mg kofeiinsitraati vastab 10 mg kofeiinalusele) ning et ravimit määrates tuleb selgelt näidata, et manustatakse kofeiinsitraati.
- Ravimit tuleb kasutada kohe pärast ampulli avamist ning kasutamata ravimijäägid tuleb hävitada.
- Järgmiste juhtudega kaasneb toksilisuse oht ning võib olla vajalik mõõta algset plasmasisaldust:
  - o vastsündinu on eelnevalt saanud ravi teofülliiniga,
  - o ema on enne sünnitust või rinnaga toitmist tarbinud suures koguses kofeiini.
- Kofeiini ja teofüllini ei ole soovitatav koos kasutada.
- Kui kofeiini ja doksapraami kasutatakse koos, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.
- Täiendav kofeiini sisalduse jälgimine ja annuste kohandamine võib olla vajalik riskiolukordades, nagu näiteks vastsündinud järgmiste seisunditega:
  - o kolestaatiline hepatiit,
  - o märkimisväärne neerupuudulikkus,
  - o krampidega kulgev haigus,
  - o südamehaigus,
  - o gestatsioonivanus alla 28 nädala ja/või kehakaal <1000 g, eelkõige parenteraalse toitumise korral,
  - o samaaegselt manustatakse ravimeid, mis teadaolevalt mõjutavad kofeiini ainevahetust.
- Olemasoleva südamehaigusega vastsündinutel võivad ilmnedä südamehaigused (sh rütmihäired).
- Kõikidest kahtlustatavatest kõrvaltoimetest tuleb teavitada vastavalt kohalikele teatamise nõuetele.
- Eelkõige tuleb teatada <lisada Chiesi Farmaceutici S.p.A. kohalik nimi ja aadress> juhtudel, kui kofeiinsitraadi manustamisega seoses kahtlustatakse järgmisi kõrvaltoimeid: krambid, nekrotiseeriv enterokoliit, kofeiini võõrutusnähud, meditsiiniliselt tavapäratu kehakaalu vähenemine või koostoimed teiste ravimitega.

Müügiloa hoidja peab tervishoiutöötajale suunatud kirja kooskõlastama Euroopa Raviameti inimestel kasutatavate ravimite komitees (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*), vajadusel ka kohalike pädevate ametkondadega enne, kui ravim on turule toodud. Samuti tuleb tagada, et see kiri jõuab igas liikmesriigis kõikidele vastsündinute intensiivravi arstideni enne ravimi turule toomist või selle ajal.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Peyona 20 mg/ml infusioonilahus ja suukaudne lahus  
Kofeiinsitraat  
(vastab 10 mg/ml kofeiinile)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml ampull sisaldab 20 mg kofeiinsitraati (mis vastab 10 mg kofeiinile).  
Üks 3 ml ampull sisaldab 60 mg kofeiinsitraati (mis vastab 30 mg kofeiinile).  
1 ml lahust sisaldab 20 mg kofeiinsitraati (mis vastab 10 mg kofeiinile).

### 3. ABIAINED

Sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus  
Suukaudne lahus  
10 ampulli

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne  
Suukaudne  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast ampulli avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.  
Pärast lahjendamist aseptilisel meetodil tuleb ravim kohe ära kasutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata jäägid tuleb ära visata.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS**

CHIESI Farmaceutici SpA  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Itaalia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/09/528/002 1 ml ampullid  
EU/1/09/528/001 3 ml ampullid

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHE**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Peyona

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC: {number}  
SN: {number}  
NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**AMPULLI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Peyona 20 mg/ml infusioonilahus ja suukaudne lahus  
Kofeiinsitraat  
(vastab 10 mg/ml kofeiinile)  
i.v./suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

20 mg/1 ml  
60 mg/3 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Peyona 20 mg/ml infusioonilahus ja suukaudne lahus** Kofeiintsitraat

**Enne teie vastsündinu ravi selle ravimiga lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma imiku arstiga.
- Kui teie vastsündinul tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma imiku arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Peyona ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Peyona manustamist teie imikule
3. Kuidas Peyonat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Peyonat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Peyona ja milleks seda kasutatakse**

Peyona sisaldab toimeainena kofeiintsitraati, mis on kesknärvisüsteemi stimuleeriv ravim ja kuulub metüülksantiinide rühma.

Peyonat kasutatakse hingamiskatkestuste raviks enneaegsetel imikutel (enneaegsete vastsündinute primaarne apnoe).

Need lühiajalised hingamispeetused enneaegsetel imikutel on põhjustatud imikute hingamiskeskuste mittetäielikust väljaarenemisest.

Ravim vähendas enneaegsetel vastsündinutel hingamiskatkestuste arvu.

#### **2. Mida on vaja teada enne Peyona manustamist teie imikule**

##### **Ärge kasutage Peyonat:**

- kui teie vastsündinu on kofeiintsitraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Peyona manustamist teie imikule pidage nõu oma imiku arstiga.

Enne enneaegsusest põhjustatud apnoe ravi alustamist Peyonaga peab imiku arst apnoe muud põhjused välistama või piisavalt välja ravima.

Peyona kasutamisel peab olema ettevaatlik. Palun teatage oma imiku arstile:

- kui teie vastsündinul esineb krambihoogekui teie vastsündinul on mõni südamehaigus
- kui teie vastsündinul on neeru- või maksafunktsiooni häireid
- kui teie vastsündinul esineb sageli regurgitatsiooni
- kui teie vastsündinul tekib tavalisest rohkem uriini
- kui teie vastsündinu kaalus juurdevõtmine või toidutarbimine on vähenenud
- kui teie (ema) tarbisite enne sünnitust kofeiini

#### **Muud ravimid ja Peyona**

Teatage oma imiku arstile, kui teie vastsündinule manustatakse või on hiljuti manustatud või plaanitakse manustada tahes muid ravimeid.

Teatage oma imiku arstile, kui teie vastsündinut on varem ravitud teofülliiniga.

Ärge kasutage ravi ajal Peyonaga arstiga nõu pidamata järgmisi ravimeid. Arst võib kohandada annust või asendada ühe ravimite muu ravimiga:

- teofülliin (kasutatakse hingamisraskuste raviks)
- doksapraam (kasutatakse hingamisraskuste raviks)
- tsimetidiin (kasutatakse maohaiguse raviks)
- ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
- fenobarbitaal (kasutatakse epilepsia raviks)
- fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks)

Selle ravimi manustamine koos maohaiguse ravimitega (nt antihistamiini H2 retseptori blokaatorid või prootonpumba inhibiitorid, mis vähendavad maohappe eritumist) võib suurendada verise väljaheitega tõsise soolehaiguse (nekrotiseeriv enterokoliit) tekkimise riski.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui teie (ema) imetate imikut tema ravi ajal Peyonaga, ei tohi te juua kohvi ega tarvitada muid suure kofeiinisaldusega tooteid, sest kofeiin imendub rinnapiima.

### **Peyona sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, s.t on põhimõtteliselt naatriumivaba.

## **3. Kuidas Peyonat kasutada**

**Peyonat võib kasutada ainult vastsündinute intensiivravi osakonnas, kus on piisavalt vahendeid patsiendi järelevalveks ja jälgimiseks. Ravi võib alustada vastsündinute intensiivravivis kogunud arsti järelevalve all.**

### Annus

Teie imiku arst määrab talle õige Peyona annuse olenevalt imiku kehakaalust.

Algannus on 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta (vastab 1 ml-le kehakaalu kilogrammi kohta).

Säilitusannus on 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta (vastab 0,25 ml-le kehakaalu kilogrammi kohta) iga 24 tunni järel.

### Manustamistee ja -viis

Peyonat manustatakse kontrollitud intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonipumba süstalt või muud doseerivat infundeerimisvahendit. Seda manustamisviisi nimetatakse "tilgutamiseks".

Mõni (säilitus)annustest võidakse manustada suukaudselt.

Teie imiku arst võib pidada vajalikuks kontrollida kogu ravi vältel perioodiliselt vereanalüüside abil kofeiinitasemeid, et vältida toksilisust.

### Ravi kestus

Teie imiku arst otsustab vastsündinu Peyonaga ravimise täpse kestuse. Kui teie lapsel ei ole 5-7 päeva apnoe hoogusid, lõpetab arst ravi.

### **Kui teie vastsündinu saab rohkem Peyonat kui ette nähtud**

Kui teie vastsündinu saab rohkem kofeiinitsitraati kui ette nähtud, võivad tal tekkida palavik, hingamise kiirenemine (tahhüpnoe), närvilisus, lihaste treemor, oksendamine, veresuhkru taseme tõus

(hüperglükeemia), vere kaaliumitaseme langus (hüpokaleemia), teatavate keemiliste ainete (uurea) taseme tõus, teatavate vererakkude (leukotsüüdid) arvu suurenemine ja krambihood. Sellisel juhul tuleb ravi Peyonaga kohe katkestada ja imiku arst peab ravima üleannust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arstiga.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Neid on aga raske eristada enneaegsetel imikutel sageli esinevatest tüsistustest ja haigusest põhjustatud tüsistustest.

Peyona-ravi ajal võib teie vastsündinul tekkida järgmisi kõrvaltoimeid.

##### Tõsised kõrvaltoimed

**Kõrvaltoimed**, mille sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- verise väljaheitega raske soolehaigus (nekrotiseeriv enterokoliit)

Teie imiku arst võib üldise kliinilise hindamise tulemusena tõsisteks lugeda ka järgmisi muid kõrvaltoimeid.

##### Muud kõrvaltoimed

**Sagedad** teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- paiksed põletikulised reaktsioonid infusioonikohal
- südame häired, näiteks südamegevuse kiirenemine (tahhükardia)
- muutused vere või seerumi glükoositasemes (hüperglükeemia)

**Aeg-ajalt** teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kesknärvisüsteemi stimulatsioon, näiteks krambid
- südame häired, näiteks südame rütmihäired (arütmia)

**Harva** teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- allergilised reaktsioonid

**Kõrvaltoimed**, mille sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- vereringe infektsioon (sepsis)
- muutused vere või seerumi suhkrutasemes (hüpoglükeemia), kasvupeetus, toidutalumatus
- kesknärvisüsteemi stimulatsioon, nt ärrituvus, närvilisus ja rahutus; ajukahjustus
- kurtus
- regurgitatsioon, mao aspiratsiooni suurenemine
- uriinivoolu suurenemine, uriini teatavate komponentide (naatrium ja kaltsium) taseme tõus
- muutused vereanalüüsis (hemoglobiinitaseme langus pärast pikaajalist ravi ja kilpnäärmehormooni taseme langus ravi algul).

##### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teie vastsündinul tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma imiku arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Peyonat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Parenteraalsete lahuste ampulle peab enne manustamist osakeste suhtes visuaalselt kontrollima. Pärast ampulli avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Peyona sisaldab

Toimeaine on kofeiinsitraat.

1 ml sisaldab 20 mg kofeiinsitraati (mis vastab 10 mg/ml kofeiinalusele).

Üks 1 ml ampull sisaldab 20 mg kofeiinsitraati (mis vastab 10 mg/ml kofeiinalusele).

Üks 3 ml ampull sisaldab 60 mg kofeiinsitraati (mis vastab 30 mg/ml kofeiinalusele).

Teised koostisosad on sidrunhape, naatriumsitraat ja süstevesi.

### Kuidas Peyona välja näeb ja pakendi sisu

Peyona on infusioonilahus ja suukaudne lahus.

Peyona on selge, värvitu lahus, mida turustatakse klaasampullides. Ühes karbis on 10 ampulli.

### Müügiloo hoidja

Chiesi Farmaceutici S.p.A,

Via Palermo 26/A,

43122 Parma,

Itaalia

### Tootja (partii väljastaja)

Alfasigma S.p.A.,

Via Enrico Fermi 1,

Alanno (PE)

Itaalia

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,

Gonzagagasse 16/16,

A-1010 Wien

Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.:+36-1-429 1060

#### **Danmark**

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

#### **Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A

Tel: + 39 0521 2791

#### **Deutschland**

#### **Nederland**



Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**  
Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**  
Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**  
Chiesi S.A.S  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**  
Providens d.o.o.  
Tel.: +385 (1) 48 74 500

**Ireland**  
Chiesi Ltd  
Tel: + 44 (0)161 488 5555

**Ísland**  
Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**  
Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**  
Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Τηλ: + 39 0521 2791

**Latvija**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 88 501 64 00

**Norge**  
Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**  
Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**  
Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 22 620 1421

**Portugal**  
Angelini Farmacêutica, Lda  
Tel: + 351 214 148 300

**România**  
Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**  
Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: +386-1-43 00 901

**Slovenská republika**  
Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 259300060

**Suomi/Finland**  
Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**  
Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom**  
Chiesi Ltd  
Tel: + 44 (0)161 488 5555

**Infoleht on viimati uuendatud:**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

---

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Täpsemat teavet leiate kaasasolevast PEYONA ravimi omaduste kokkuvõttest.