

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Peyona 20 mg/ml otopina za infuziju i oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 20 mg kofeincitrata (što odgovara 10 mg kofeina).

Jedna ampula od 1 ml sadrži 20 mg kofeincitrata (što odgovara 10 mg kofeina).

Jedna ampula od 3 ml sadrži 60 mg kofeincitrata (što odgovara 30 mg kofeina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna, vodena otopina s pH=4,7.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje primarne apneje nedonoščeta.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje kofeincitratom treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi. Liječenje se smije provoditi samo u jedinici neonatalne intenzivne skrbi u kojoj je dostupna prikladna oprema za nadzor i praćenje bolesnika.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja u prethodno neliječene novorođenčadi je udarna doza od 20 mg kofeincitrata po kilogramu tjelesne težine primijenjena sporom intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta pomoću infuzijske pumpe za štrcaljku ili drugog infuzijskog sustava s mjernom napravom. Nakon razdoblja od 24 sata mogu se primjenjivati doze održavanja od 5 mg po kg tjelesne težine sporom intravenskom infuzijom u trajanju od 10 minuta svaka 24 sata. Drugi je način da se doze održavanja od 5 mg po kg tjelesne težine primjenjuju peroralno, npr. kroz nazogastričnu sondu, svaka 24 sata.

Preporučene udarne doze i doze održavanja kofeincitrata prikazane su u sljedećoj tablici koja objašnjava odnos između ubrizganih volumena i primijenjenih doza izraženih u obliku kofeincitrata. Doza kofeina izražena u obliku baze iznosi polovicu doze izražene u obliku kofeincitrata (20 mg kofeincitrata ekvivalentno je 10 mg kofeina u obliku baze).

	Doza kofeincitrata (volumen)	Doza kofeincitrata (mg/kg tjelesne težine)	Put primjene	Učestalost primjene
Udarne doza	1,0 ml/kg tjelesne težine	20 mg/kg tjelesne težine	intravenska infuzija (tijekom 30 minuta)	jedanput
Doza održavanja*	0,25 ml/kg tjelesne težine	5 mg/kg tjelesne težine	intravenska infuzija (tijekom 10 minuta) ili peroralna primjena	svaka 24 sata*

* Počinje 24 sata nakon udarne doze.

U nedonoščadi s nedostatnim kliničkim odgovorom na preporučenu udarnu dozu može se nakon 24 sata dati druga udarna doza od najviše 10-20 mg/kg.

U slučaju nedostatnog odgovora može se razmotriti primjena više doze održavanja od 10 mg/kg tjelesne težine, s tim da pritom treba uzeti u obzir nakupljanje kofeina zbog dugog poluvijeka u nedonoščadi i progresivno povećanje sposobnosti metaboliziranja kofeina povezano s gestacijskom dobi (vidjeti dio 5.2). Potrebno je pratiti razine kofeina u plazmi, kad je to klinički indicirano. Ako nedonoščad ne odgovori prikladno na drugu udarnu dozu ili dozu održavanja od 10 mg/kg na dan, možda će biti potrebno ponovno razmotriti dijagnozu apneje u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

Prilagođavanje doze i praćenje

Možda će biti potrebno povremeno određivati koncentracije kofeina u plazmi tijekom cijelog trajanja liječenja u slučaju nepotpunog kliničkog odgovora ili znakova toksičnosti.

Uz to, možda će biti potrebna prilagodba doze sukladno medicinskoj procjeni nakon rutinskog određivanja koncentracije kofeina u plazmi u rizičnim situacijama kao što su:

- vrlo nezrela nedonoščad (gestacijske dobi <28 tjedna i/ili tjelesne težine <1000 g) osobito kad primaju parenteralnu prehranu
- novorođenčad s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)
- novorođenčad s konvulzijskim poremećajima
- novorođenčad s poznatom ili klinički značajnom srčanom bolešću
- novorođenčad koja istovremeno prima lijekove za koje se zna da utječu na metabolizam kofeina (vidjeti dio 4.5)
- novorođenčad čije majke konzumiraju kofein u razdoblju dojenja djeteta.

Savjetuje se izmjeriti početne koncentracije kofeina u:

- novorođenčadi čije su majke unijele u organizam velike količine kofeina prije porođaja (vidjeti dio 4.4)
- novorođenčadi koja su prethodno bila liječena teofilinom, koji se metabolizira do kofeina.

Poluvijek kofeina je produljen u prerano rođene dojenčadi i postoji mogućnost njegova nakupljanja, zbog čega može biti nužno nadzirati dojenčad koja se liječi dulje vrijeme (vidjeti dio 5.2).

U slučaju terapijskog neuspjeha uzorke krvi za određivanje kofeina treba uzeti neposredno prije sljedeće doze, a kad se sumnja na toksičnost 2 do 4 sata nakon prethodne doze.

Iako u literaturi nije utvrđen terapijski raspon koncentracije kofeina u plazmi, u ispitivanjima su se razine kofeina povezane s kliničkom koristi kretale u rasponu od 8 do 30 mg/l i obično nije bilo nedoumica u pogledu sigurnosti kod razina nižih od 50 mg/l.

Trajanje liječenja

Optimalno trajanje liječenja nije ustanovljeno. U najnovijem velikom multicentričnom ispitivanju u prerano rođene dojenčadi zabilježen je medijan vremena trajanja liječenja od 37 dana.

U kliničkoj praksi, liječenje obično traje sve dok nedonoščeta ne dosegne gestacijsku dob od 37 tjedana, do koje apneja nedonoščeta obično spontano nestaje. Međutim, ta granica u pojedinim slučajevima može biti i promijenjena sukladno kliničkoj procjeni, ovisno o odgovoru na liječenje, upornom ponavljanju epizoda apneje unatoč liječenju ili drugim kliničkim razlozima. Preporučuje se prekinuti primjenu kofeincitrata kad bolesnik tijekom 5-7 dana nema značajniji napad apneje.

Ako bolesnik ima rekurentnu apneju, može se ponovno započeti s primjenom kofeincitrata u dozi održavanja ili polovicom udarne doze, ovisno o vremenskom razdoblju od prestanka primjene kofeincitrata do ponovne pojave apneje.

Zbog spore eliminacije kofeina u ove populacije bolesnika, nije potrebno postupno smanjivati dozu da bi se prekinulo liječenje.

Budući da postoji rizik od ponavljanja apneja nakon prestanka liječenja kofeincitratom, bolesnike treba nastaviti pratiti još približno tjedan dana.

Oštećenje jetre i bubrega

Iskustvo s primjenom u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre je ograničeno. U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, učestalost nuspojava u malog broja vrlo rano rođene nedonoščadi s oštećenjem bubrega/jetre činila se višom nego u nedonoščadi bez oštećenja organa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

U slučaju kad je prisutno oštećenje funkcije bubrega postoji povećana mogućnost njegova nakupljanja. Dnevna doza održavanja kofeincitrata treba biti smanjena, a u određivanju veličine doze potrebno se voditi mjerenjima kofeina u plazmi.

U vrlo nezrele nedonoščadi, klirens kofeina ne ovisi o funkciji jetre. Metabolizam kofeina u jetri progresivno se razvija u tjednima nakon rođenja i kod starije novorođenčadi, bolest jetre može ukazati na potrebu praćenja razine kofeina u plazmi i zahtijevati prilagodbu doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Kofeincitrat može se primijeniti intravenskom infuzijom i peroralnim putem. Lijek se ne smije primijeniti intramuskularnom, supkutanom, intratekalnom ili intraperitonealnom injekcijom.

Kad se kofeincitrat daje intravenski, primjenjuje se samo kontroliranom intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe za štrcaljku ili drugog infuzijskog sustava s mjernom napravom. Kofeincitrat može se primijeniti bez razrjeđivanja ili razrijeđen sterilnom otopinom za infuziju, kao što je 5% otopina glukoze (50 mg/ml), 0,9% otopina natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 10% otopina kalcijevog glukonata (100 mg/ml) neposredno nakon izvlačenja iz ampule (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Apneja

Dijagnoza apneje nedonoščeta postavlja se isključivanjem drugih uzroka. Prije početka liječenja kofeincitratom potrebno je isključiti druge uzroke apneje (npr., poremećaji središnjeg živčanog sustava, primarna bolest pluća, anemija, sepsa, metabolički poremećaji, kardiovaskularne abnormalnosti ili opstruktivna apneja) ili ih pravilno liječiti. Izostanak odgovora na liječenje kofeinom (ako je potrebno, potvrđuje se mjerenjem razine u plazmi) može biti pokazatelj drugog uzroka apneje.

Konzumacija kofeina

U novorođenčadi majki koje su konzumirale velike količine kofeina prije porođaja treba izmjeriti početne koncentracije kofeina u plazmi prije početka liječenja kofeincitratom, zato što kofein lako prolazi kroz posteljicu i ulazi u fetalni krvotok (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Majke koje doje svoju novorođenčad liječenu kofeincitratom ne smiju konzumirati hranu i pića koja sadrže kofein ili lijekove koji sadrže kofein (vidjeti dio 4.6), jer se kofein izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.2).

Teofilin

U novorođenčadi prethodno liječene teofilinom, prije početka liječenja kofeincitratom treba izmjeriti početne koncentracije kofeina u plazmi zato što se teofilin u nedonoščadi metabolizira u kofein.

Konvulzije

Kofein je stimulans središnjeg živčanog sustava pa su zabilježeni napadaji u slučajevima predoziranja kofeinom. Nužan je krajnji oprez ako se kofeincitrat primjenjuje u novorođenčadi s konvulzijskim poremećajima.

Kardiovaskularne reakcije

U objavljenim ispitivanjima pokazano je da kofein povećava frekvenciju srca, minutni volumen lijevog ventrikla i udarni volumen. Stoga se kofeincitrat mora primjenjivati s oprezom u novorođenčadi s poznatom kardiovaskularnom bolešću. Postoje dokazi da kofein uzrokuje tahiaritmije u osjetljivih pojedinaca. U novorođenčadi je to obično jednostavna sinusna tahikardija. Ako su prije rođenja djeteta prisutni neobični poremećaji ritma na kardiogramu (CTG-u), kofeincitrat treba primijeniti s oprezom.

Oštećenje bubrega i jetre

Kofeincitrat treba primjenjivati s oprezom u nedonoščadi s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, učestalost nuspojava u malog broja vrlo rano rođene nedonoščadi s oštećenjem bubrega/jetre činila se višom nego u nedonoščadi bez oštećenja organa (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Doze treba prilagoditi sukladno praćenju koncentracije kofeina u plazmi kako bi se izbjegla toksičnost u ove populacije.

Nekrotizirajući enterokolitis

Nekrotizirajući enterokolitis česti je uzrok pobola i smrtnosti u nedonoščadi. Zabilježeni su slučajevi moguće povezanosti primjene metilksantina s razvojem nekrotizirajućeg enterokolitisa. Međutim, uzročno-posljedična veza između primjene kofeina ili drugih metilksantina i nekrotizirajućeg enterokolitisa nije ustanovljena. Što se tiče sve nedonoščadi, onu liječenu kofeincitratom treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa (vidjeti dio 4.8).

Kofeincitrat treba primjenjivati s oprezom u novorođenčadi koja boluje od gastroezofagealnog refluksa, jer liječenje može pogoršati ovu bolest.

Kofeincitrat uzrokuje opće pojačanje metabolizma, koje može rezultirati većim energetske i nutritivnim potrebama tijekom terapije.

Možda će biti potrebno korigirati poremećaj tekućine i elektrolita zbog diureze i gubitka elektrolita izazvanih kofeincitratom.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U nedonoščadi dolazi do interkonverzije kofeina i teofilina. Ove djelatne tvari ne smiju se istovremeno primjenjivati.

Citokrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni je enzim uključen u metabolizam kofeina u ljudi. Stoga kofein može ulaziti u interakcije s djelatnim tvarima koje su supstrati CYP1A2, inhibiraju CYP1A2 ili induciraju CYP1A2. Međutim, metabolizam kofeina u nedonoščadi je ograničen zbog nezrelosti enzimskog sustava jetre.

Iako je premalo podataka o interakcijama kofeina s drugim djelatnim tvarima u nedonoščadi, kod istovremene primjene djelatnih tvari za koje je zabilježeno da smanjuju uklanjanje kofeina u odraslih (npr., cimetidin i ketokonazol) mogu biti potrebne niže doze kofeincitrata, a više doze kofeincitrata

moгу biti potrebne nakon istovremene primjene djelatnih tvari koje povećavaju uklanjanje kofeina (npr. fenobarbital i fenitoin). U slučajevima kad se sumnja na mogućnost interakcije potrebno je mjeriti koncentracije kofeina u plazmi.

Kako je pretjerano umnožavanje bakterija u crijevu povezano s razvojem nekrotizirajućeg enterokolitisa, istovremena primjena kofeincitrata s lijekovima koji potiskuju lučenje želučane kiseline (antihistaminski blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe) može, teoretski, povisiti rizik od nekrotizirajućeg enterokolitisa (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Istovremena primjena kofeina i doksaprama može pojačati njihov stimulacijski učinak na kardiorespiratorni i središnji živčani sustav. Ako je indicirana istovremena primjena, srčani ritam i krvni tlak moraju se pažljivo nadzirati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima na životinjama, kofein je u visokim dozama pokazao embriotoksične i teratogene učinke. S obzirom na kratkotrajnu primjenu u populacije nedonoščadi, ti učinci nisu važni (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Kofein se izlučuje u majčino mlijeko, dobro prolazi posteljicu i ulazi u fetalni krvotok (vidjeti dio 5.2). Majke koje doje novorođenčad liječenu kofeincitratom, ne bi smjele konzumirati hranu, pića i lijekove koji sadrže kofein.

U novorođenčadi majki koje su uzimale velike količine kofeina prije porođaja potrebno je izmjeriti koncentracije kofeina u plazmi prije početka liječenja kofeincitratom (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Učinci na reproduktivnost uočeni kod životinja nisu relevantni za njegovu indicaciju u nedonoščadi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Vjerojatne nuspojave kofeincitrata mogu se predvidjeti na temelju poznavanja farmakologije i toksikologije kofeina i drugih metilksantina. Opisani učinci uključuju stimulaciju središnjeg živčanog sustava (SŽS) kao što su konvulzije, razdražljivost, nemir i nervoza, učinke na srce poput tahikardije, aritmije, hipertenzije i povećanog udarnog volumena, poremećaje metabolizma i prehrane kao što je hiperglikemija. Ovi učinci ovisni su o dozi i zbog njih može biti potrebno mjeriti razine kofeina u plazmi i sniziti dozu.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u kratkotrajno i dugotrajno objavljenoj literaturi i dobivene iz ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje mogu biti povezane s kofeincitratom navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i standardnim izrazima (MedDRA).

Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	sepsa	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija preosjetljivosti	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	često
	hipoglikemija, izostanak napredovanja, intolerancija na hranu	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	konvulzije	manje često
	razdražljivost, nervoza, nemir oštećenje mozga	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	nepoznato
Srčani poremećaji	tahikardija	često
	aritmija	manje često
	povećan minutni volumen i povećan udarni volumen	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	regurgitacija, povećani želučani aspirat, nekrotizirajući enterokolitis	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis na mjestu primjene infuzije, upala na mjestu primjene infuzije	često
Pretrage	povećana količina proizvedene mokraće, povišeni natrij i kalcij u mokraći, sniženi hemoglobin, sniženi tiroksin	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Nekrotizirajući enterokolitis česti je uzrok pobola i smrtnosti u nedonoščadi. Zabilježena je moguća povezanost između primjene metilksantina i razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa. Međutim, uzročno-posljedična veza između primjene kofeina i drugih metilksantina i nekrotizirajućeg enterokolitisa nije ustanovljena.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju kofeincitrata u 85-ero nedonoščadi (vidjeti dio 5.1), nekrotizirajući enterokolitis bio je dijagnosticiran u slijepoj fazi ispitivanja u dvoje nedonoščadi liječene djelatnom tvari i jednog koje je primalo placebo te u troje nedonoščadi koje je primalo kofein tijekom otvorene faze ispitivanja. Troje nedonoščadi koje je razvilo nekrotizirajući enterokolitis tijekom ispitivanja je umrlo. Veliko multicentrično ispitivanje (n=2006) koje je istraživalo dugotrajni ishod u nedonoščadi liječene kofeincitratom (vidjeti dio 5.1) nije pokazalo povećanu učestalost nekrotizirajućeg enterokolitisa u skupini koja je primala kofein u usporedbi s placebom. Što se tiče sve nedonoščadi, onu liječenu kofeincitratom potrebno je pažljivo nadzirati zbog mogućnosti razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa (vidjeti dio 4.4).

Primijećeni su oštećenje mozga, konvulzije i gluhoća, ali bili su češći u placebo skupini.

Kofein može potisnuti sintezu eritropoetina i tako smanjiti koncentraciju hemoglobina kod dugotrajnijeg liječenja.

Prolazno sniženje tiroksina (T4) zabilježeno je u dojenčadi na početku terapije, ali nije se zadržalo kod dugotrajnije terapije.

Dostupni dokazi ne pokazuju da postoje ikakve dugotrajne nuspojave terapije kofeinom u novorođenčadi u pogledu ishoda neurološkog razvoja, izostanka napredovanja ili učinaka na kardiovaskularni, probavni ili endokrini sustav. Čini se da kofein ne pogoršava cerebralnu hipoksiju niti pogoršava ikakvo posljedično oštećenje, iako se ta mogućnost ne može isključiti.

Druge posebne populacije

U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kod 506 nedonoščadi liječene Peyonom, podaci o sigurnosti primjene prikupljeni su u 31 vrlo rano rođenog nedonoščeta s oštećenjem bubrega/jetre. Činilo se da su nuspojave češće u ove podskupine s oštećenjem organa nego u druge promatrane nedonoščadi bez oštećenja organa. Najčešće su bili prijavljeni srčani poremećaji (tahikardija, uključujući jedan slučaj aritmije).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnikase traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Raspon objavljenih razina kofeina u plazmi nakon predoziranja bio je približno 50 mg/l do 350 mg/l.

Simptomi

Znakovi i simptomi zabilježeni u literaturi nakon predoziranja kofeinom u nedonoščadi uključuju hiperglikemiju, hipokalemiju, fini tremor ruku i nogu, nemir, hipertoniju, opistotonus, toničko-kloničke kretnje, napadaje, tahipneju, tahikardiju, povraćanje, nadraženost želuca, gastrointestinalno krvarenje, pireksiju, nervozu, povišenu ureju u krvi i povećan broj bijelih krvnih stanica, nevoljne pokrete čeljusti i usnica. Zabilježen je jedan slučaj predoziranja kofeinom kompliciran razvojem intraventrikularnog krvarenja i dugotrajnih neuroloških posljedica. Nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj povezan s predoziranjem kofeinom u nedonoščadi.

Zbrinjavanje

Predoziiranje kofeinom prvenstveno se liječi simptomatski i potpornim mjerama. Potrebno je pratiti koncentracije kalija i glukoze u plazmi i korigirati hipokalemiju i hiperglikemiju. Pokazalo se da se koncentracije kofeina u plazmi smanjuju nakon zamjenske transfuzije. Konvulzije se mogu liječiti intravenskom primjenom antikonvulziva (diazepam ili barbiturata kao što je pentobarbital natrij ili fenobarbital).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, derivati ksantina. ATK oznaka: N06BC01

Mehanizam djelovanja

Kofein je strukturno sličan metilksantinima teofilinu i teobrominu.

Većina njegovih učinaka pripisuje se antagonističkom djelovanju na adenozienske receptore, podvrstu A₁ i podvrstu A_{2A}, kakvo se pokazalo u testovima vezanja na receptor i opaženo je pri koncentracijama kakve se postižu kod terapijske primjene u ovoj indikaciji.

Farmakodinamički učinci

Glavno djelovanje kofeina jest da je on stimulans središnjeg živčanog sustava. Na tome se temelji učinak kofeina u apneji nedonoščeta, za koji se predlaže nekoliko mehanizama djelovanja uključujući: (1) stimulaciju respiratornog centra, (2) povišenu minutnu ventilaciju, (3) sniženi prag za hiperkapniju,

(4) pojačan odgovor na hiperkapniju, (5) povišen tonus skeletnih mišića, (6) smanjen umor dijafragme, (7) povećana brzina metabolizma i (8) povećana potrošnja kisika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost kofeincitrata procijenila se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u kojem se kofeincitrat uspoređivao s placebom u 85-ero nedonoščadi (gestacijska dob 28 do <33 tjedna) s apnejom nedonoščeta. Dojenčad je intravenski primila udarnu dozu od 20 mg/kg kofeincitrata. Dnevna doza održavanja od 5 mg/kg kofeincitrata potom se primjenjivala ili intravenski ili peroralno (želučanom sondom) tijekom najviše 10-12 dana. Plan ispitivanja dopuštao je da dojenčad bude "spašena" otvorenim tipom liječenja kofeincitratom ako se apneja nije mogla staviti pod kontrolu. U tom slučaju, dojenčad bi primila drugu udarnu dozu od 20 mg/kg kofeincitrata nakon 1. dana liječenja i prije 8. dana liječenja.

Bilo je više dana bez apneje uz liječenje kofeincitratom (3,0 dana nasuprot 1,2 dana uz placebo; $p=0,005$); također, postotak bolesnika bez apneja bio je viši tijekom ≥ 8 dana (kofein 22% nasuprot placebo 0%).

Nedavno veliko, placebo kontrolirano multicentrično ispitivanje ($n=2006$), provjeravalo je kratkotrajne i dugotrajne (18-21 mjeseci) ishode u nedonoščadi liječene kofeincitratom. Nedonoščad randomizirana u skupinu koja je primala kofeincitrat dobila je intravenski udarnu dozu od 20 mg/kg, nakon čega je nastavila primati dozu održavanja od 5 mg/kg. Ako su apneje i dalje uporno trajale, dnevna doza održavanja mogla se povisiti do najviše 10 mg/kg kofeincitrata. Doze održavanja prilagođivale su se svakog tjedna sukladno promjeni tjelesne težine i mogle su se davati peroralno nakon što bi nedonošče počelo potpuno podnositi enteralnu prehranu. Terapija kofeinom smanjila je stopu bronhopulmonalne displazije [omjer šansi (95% CI) 0,63 (0,52 do 0,76)] i poboljšala stopu preživljenja bez neurorazvojnog invaliditeta [omjer šansi (95% CI) 0,77 (0,64 do 0,93)].

Veličina i smjer učinka kofeina na smrt i invaliditet razlikovao se ovisno o stupnju respiratorne potpore koja je nedonoščadi bila potrebna u trenutku randomizacije, ukazujući na veću korist za nedonoščad na respiratornoj potpori [omjer šansi (95% CI) za smrt i invaliditet, vidjeti tablicu niže].

Smrt ili invaliditet prema podskupinama respiratorne potpore na ulasku u ispitivanje

Podskupine	Omjer šansi (95% CI)
Bez potpore	1,32 (0,81 do 2,14)
Neinvazivna potpora	0,73 (0,52 do 1,03)
Endotrahealni tubus	0,73 (0,57 do 0,94)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kofeincitrat brzo se otapa u vodenoj otopini. Citratni dio brzo se metabolizira nakon infuzije ili gutanja.

Apsorpcija

Kofein iz kofeincitrata počinje djelovati unutar nekoliko minuta nakon početka infuzije. Nakon peroralne primjene 10 mg kofeina u obliku baze /kg tjelesne težine u nedonoščadi, raspon vršnih koncentracija kofeina u plazmi (C_{max}) bio je između 6 i 10 mg/l, a prosječno vrijeme do postizanja vršne koncentracije (t_{max}) kretalo se u rasponu od 30 min do 2 h. Prehrana formulom ne utječe na opseg apsorpcije, ali t_{max} može biti produljen.

Distribucija

Nakon primjene kofeincitrata, kofein se brzo raspodjeljuje u mozak. Koncentracije kofeina u cerebrospinalnom likvoru nedonoščadi približava se razinama u plazmi. Prosječni volumen distribucije (V_d) kofeina u nedonoščadi (0,8-0,9 l/kg) nešto je veći nego u odraslih (0,6 l/kg). Podaci o vezanju za proteine plazme nisu dostupni za novorođenčad i dojenčad. U odraslih je zabilježeno da je prosječno vezanje za proteine plazme *in vitro* približno 36%.

Kofein brzo prolazi posteljicu, ulazi u fetalni krvotok i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Metabolizam kofeina u nedonoščadi vrlo je ograničen zbog nezrelosti enzimskog sustava jetre pa se većina djelatnih tvari uklanja mokraćom. U biotransformaciji kofeina u starijih osoba sudjeluje jetreni citokrom P450 1A2 (CYP1A2).

U nedonoščadi je zabilježena interkonverzija kofeina i teofilina; razine kofeina iznose približno 25% razine teofilina nakon primjene teofilina te se očekuje da će se približno 3-8% primijenjenog kofeina konvertirati u teofilin.

Eliminacija

U mlade dojenčadi, eliminacija kofeina puno je sporija nego u odraslih zbog nezrele funkcije jetre i/ili bubrega. U novorođenčadi se klirens kofeina odvija gotovo potpuno izlučivanjem putem bubrega. Prosječni poluvijek ($t_{1/2}$) i udio izlučenog neizmijenjenog kofeina u mokraći (A_e) u dojenčadi obrnuto su povezani s gestacijskom/postmenstrualnom dobi. U novorođenčadi je $t_{1/2}$ približno 3-4 dana, a A_e je približno 86% (unutar 6 dana). Do dobi od 9 mjeseci, metabolizam kofeina približava se onom opaženom u odraslih ($t_{1/2} = 5$ sati i $A_e = 1\%$).

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike kofeina u novorođenčadi s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Ako je prisutno značajno oštećenje funkcije bubrega, a uzimajući u obzir povećanu mogućnost nakupljanja, potrebna je snižena dnevna doza održavanja kofeina i doze se trebaju određivati prema mjerenjima kofeina u krvi. U prerano rođene dojenčadi s kolestatskim hepatitisom pronađeno je produljeno poluvrijeme eliminacije kofeina, s povišenima razinama u plazmi iznad normalne granice varijacije, što znači da je potreban osobit oprez kod doziranja u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na veliki rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kofeina. Međutim, visoke su doze izazvale konvulzije u glodavaca. Terapijske su doze izazvale neke promjene ponašanja u novorođenih štakora, najvjerojatnije kao posljedica povišene ekspresije adenzinskih receptora koja se zadržala do odrasle dobi. Pokazalo se da kofein nema mutageni niti onkogeni rizik. Mogući teratogeni učinak i utjecaj na reproduktivno ponašanje opaženi u životinja nisu važni za njegovu primjenu u populaciji prerano rođene dojenčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, hidrat
natrijev citrat
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati niti primjenjivati istovremeno kroz isti intravenski put s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon otvaranja ampule, lijek se mora odmah primijeniti.

Pokazalo se da je razrijeđena otopina kemijski i fizikalno stabilna 24 sata na temperaturi od 25°C i od 2 do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, kad se primjenjuje s otopinama za infuziju, lijek se mora primijeniti aseptičkom tehnikom odmah nakon razrijeđivanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrijeđivanja lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od prozirnog stakla tipa I od 1 ml

Ampula od prozirnog stakla tipa I od 3 ml

Veličina pakiranja: 10 ampula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom rukovanja lijekom potrebno se strogo pridržavati aseptičke tehnike, budući da lijek ne sadrži konzervanse.

Prije primjene, lijek Peyona treba vizualno pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje. Ampule s otopinom koja je promijenila boju ili sadrži čestice bacite.

Peyona se može primijeniti bez razrijeđivanja ili razrijediti u sterilnoj otopini za infuziju, kao što je 5% otopina glukoze (50 mg/ml), 0,9% otopina natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 10% otopina kalcijevog glukonata (100 mg/ml) odmah nakon izvlačenja iz ampule.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Nerazrijeđene i razrijeđene otopine moraju se prije primjene vizualno pregledati na čestice i promjenu boje. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je promijenila boju ili sadrži strane čestice.

Samo za jednokratnu primjenu. Bacite sav neiskorišteni dio lijeka koji je preostao u ampuli. Neupotrijebljeni dio lijeka se ne smije čuvati za kasniju primjenu.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHIESI FARMACEUTICI SpA

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/528/002 ampule od 1 ml

EU/1/09/528/001 ampule od 3 ml

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.07.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 03/03/2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelima konačni tekst kartice pogodne za prikazivanje u jedinicama neonatalne intenzivne skrbi. Kartica će sadržavati sljedeće ključne elemente i bit će dostavljena jedinicama neonatalne intenzivne skrbi u kojima će se lijek vjerojatno koristiti kod puštanja lijeka u promet:

- Da je Peyona namijenjena liječenju primarne apneje

- Da liječenje lijekom Peyona mora biti provedeno u jedinicama neonatalne intenzivne skrbi i da ga mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi.
- Detalje o udarnoj dozi i dozi održavanja te da se kofein može nakupljati u nedonoščadi zbog dugog poluvijeka.
- Da doza kofeina izražena kao kofein baza iznosi polovicu doze kofeina izraženog kao kofeincitrat (20 mg kofeincitrata odgovara 10 mg kofeina u obliku baze) i da na receptima mora biti jasno navedeno da treba primijeniti kofeincitrat.
- Da se lijek mora primijeniti odmah nakon otvaranja ampule i da se neprimijenjeni dio lijeka koji je preostao u ampuli mora baciti.
- Da će možda trebati izmjeriti početne razine u plazmi, zbog povećanog rizika od toksičnosti, ako je:
 - o Novorođenče prethodno liječeno teofilinom
 - o Majka konzumirala velike količine kofeina prije porođaja ili dojenja
- Da se kofein i teofilin ne smiju istovremeno primjenjivati
- Da bolesnika treba pažljivo nadzirati ako se kofein daje istovremeno s doksapramom
- Da mogu biti potrebne dodatne kontrole kofeina i da će možda biti neophodno prilagoditi dozu u rizičnim situacijama kao kod nedonoščadi:
 - o s kolestatskim hepatitisom
 - o sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega
 - o s konvulzivnim poremećajem
 - o sa srčanom bolešću
 - o s manje od 28 tjedana gestacijske dobi i/ili tjelesne težine <1000 g osobito kad primaju parenteralnu prehranu
 - o kad se istovremeno primjenjuju lijekovi za koje se zna da utječu na metabolizam kofeina
- Da srčani poremećaji (uključujući aritmije) mogu nastati u novorođenčadi s već prisutnom srčanom bolešću
- Da se sve sumnje na nuspojave trebaju prijaviti u skladu s nacionalnim propisima za prijavljivanje nuspojava
- Osobito, ako se sumnja na to da su konvulzije, napadaji, nekrotizirajući enterokolitis, simptomi i znakovi ustezanja kofeina, medicinski neuobičajeno smanjenje dobivanja na tjelesnoj težini dojenčeta ili interakcije s drugim lijekovima povezane s primjenom kofeincitrata, potrebno ih je prijaviti <navesti lokalno ime i adresu tvrtke Chiesi Farmaceutici S.p.A.>

Nositelj odobrenja dogovorit će sadržaj pisma liječnicima s CHMP-om (i, ako je potrebno, s nacionalnim nadležnim tijelom) prije stavljanja lijeka u promet i osigurati će da ga dobiju svi liječnici s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi prije ili u vrijeme stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Peyona 20 mg/ml otopina za infuziju i oralna otopina
kofeincitrat
(odgovara 10 mg/ml kofeina u obliku baze)

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna ampula od 1 ml sadrži 20 mg kofeincitrata (što odgovara 10 mg kofeina u obliku baze).
Jedna ampula od 3 ml sadrži 60 mg kofeincitrata (što odgovara 30 mg kofeina u obliku baze).
Jedan ml otopine sadrži 20 mg kofeincitrata (što odgovara 10 mg kofeina u obliku baze).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
Oralna otopina
10 ampula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Primjena u venu
Primjena kroz usta
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nakon otvaranja ampule, lijek se mora odmah primijeniti.
Lijek se mora primijeniti aseptičkom tehnikom odmah nakon razrjeđivanja.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni dio lijeka mora se baciti.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHIESI Farmaceutici SpA
Via Palermo 26/A
43122 PARMA-ITALIJA

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/528/002 ampule od 1 ml
EU/1/09/528/001 ampule od 3 ml

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Peyona

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN: {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA AMPULI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Peyona 20 mg/ml otopina za infuziju i oralna otopina
kofeincitrat
(odgovara 10 mg/ml kofeina u obliku baze)
i.v./ primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

20 mg/1 ml
60 mg/3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Peyona 20 mg/ml otopina za infuziju i oralna otopina kofeincitrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije početka liječenja ovim lijekom jer sadrži važne informacije za Vaše novorođenče.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta.
- Ako u Vašeg novorođenčeta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Peyona i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati Peyonu
3. Kako primjenjivati Peyonu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Peyonu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Peyona i za što se koristi

Peyona sadrži djelatnu tvar kofeincitrat, koji je stimulans središnjeg živčanog sustava, pripada skupini lijekova po imenu metilksantini.

Peyona se primjenjuje u liječenju prekida disanja u nedonoščadi (primarna apneja nedonoščeta). Ta kratka razdoblja u kojima nedonošče prestane disati nastaju zato što mu centar za disanje nije potpuno razvijen.

Pokazalo se da ovaj lijek smanjuje broj epizoda prekida disanja u nedonoščadi.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati Peyonu

Nemojte primjenjivati Peyonu

- Ako je Vaše novorođenče alergično na kofeincitrat ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku Vašeg djeteta prije davanja Peyone novorođenčetu.

Prije početka liječenja apneje nedonoščeta Peyonom, liječnik Vašeg djeteta treba isključiti druge uzroke apneje ili ih ispravno liječiti.

Peyona se treba primjenjivati s oprezom. Molimo obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako:

- Vaše novorođenče ima napadaje
- Vaše novorođenče boluje od nekakve srčane bolesti
- Vaše novorođenče ima tegobe s bubrezima ili jetrom
- Vaše novorođenče često ima vraćanje hrane iz želuca
- Vaše novorođenče mokri veće količine mokraće nego obično
- Vaše novorođenče sporo dobiva na tjelesnoj težini ili slabije jede
- ste Vi (majka) prije porođaja uzimali kofein.

Drugi lijekovi i Peyona

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako Vaše novorođenče prima, ako je nedavno primilo ili ako bi moglo primiti druge lijekove.

Molimo obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako je Vaše novorođenče ranije bilo liječeno teofilinom. Nemojte primjenjivati sljedeće lijekove tijekom liječenja Peyonom a da prethodno niste razgovarali s liječnikom Vašeg djeteta. Liječnik će možda trebati prilagoditi dozu ili zamijeniti neki od lijekova drugim lijekom:

- teofilin (primjenjuje se za liječenje tegoba s disanjem)
- doksapram (primjenjuje se za liječenje tegoba s disanjem)
- cimetidin (primjenjuje se za liječenje želučane bolesti)
- ketokonazol (primjenjuje se za liječenje gljivičnih infekcija)
- fenobarbital (primjenjuje se za liječenje epilepsije)
- fenitoin (primjenjuje se za liječenje epilepsije)

Kad se primjenjuje s lijekovima za liječenje želučane bolesti (kao što su antihistaminski blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe koji smanjuju lučenje želučane kiseline), ovaj lijek može povećati rizik od ozbiljne crijevne bolesti s krvavim stolicama (nekrotizirajući enterokolitis).

Trudnoća i dojenje

Ako Vi (majka) dojite svoje dijete dok se liječi Peyonom, ne biste smjeli piti kavu niti uzimati bilo koje druge proizvode bogate kofeinom, jer kofein prelazi u majčino mlijeko.

Peyona sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Peyonu

Peyona se smije primjenjivati samo u jedinici neonatalne intenzivne skrbi u kojoj je dostupna prikladna oprema za nadzor i praćenje bolesnika. Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi.

Doza

Liječnik Vašeg djeteta propisat će ispravnu količinu Peyone na temelju tjelesne težine djeteta. Početna doza je 20 mg po kilogramu tjelesne težine (što odgovara 1 ml po kg tjelesne težine). Doza održavanja je 5 mg po kilogramu tjelesne težine (što odgovara 0,25 ml po kg tjelesne težine) svaka 24 sata.

Put i način primjene

Peyona će se davati kontroliranom intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe za štrcaljku ili druge infuzijske naprave s mjernim mehanizmom. Taj način se još zove "drip".

Neke se doze (doze održavanja) mogu davati kroz usta.

Liječnik Vašeg djeteta možda će odlučiti povremeno provjeravati razine kofeina pomoću krvnih pretraga tijekom cijelog trajanja liječenja kako bi se izbjegla toksičnost.

Trajanje liječenja

Liječnik Vašeg djeteta će odlučiti točno koliko dugo će Vaše novorođenče morati primati terapiju lijekom Peyona.

Ako Vaše dijete neće imati napadaje apneje tijekom 5 do 7 dana, liječnik će prekinuti liječenje.

Ako Vaše novorođenče primi više Peyone nego što je trebalo

Ako Vaše novorođenče primi više kofeincitrata nego što je trebalo, može dobiti vrućicu, ubrzano disati (tahipneja), postati nervozno, imati drhtanje (tremor) mišića, povraćati, imati povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija), niske razine kalija u krvi (hipokalemija), visoke razine određenih tvari u krvi (ureja), povećan broj nekih krvnih stanica (leukocita) i napadaje .

U to slučaju treba odmah prekinuti liječenje lijekom Peyona, a liječnik Vašeg djeteta treba liječiti predoziranje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku Vašeg djeteta.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Međutim, teško ih je razlikovati od čestih komplikacija koje nastaju u nedonoščadi i komplikacija same bolesti.

Za vrijeme liječenja Peyonom, Vaše novorođenče može imati neke od sljedećih reakcija:

Ozbiljne nuspojave

Nuspojave, učestalost kojih se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- teška crijevna bolest s krvavom stolicom (nekrotizirajući enterokolitis)

Liječnik Vašeg djeteta može, u kontekstu opće kliničke ocjene, smatrati ozbiljnim i sljedeće nuspojave.

Druge nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

- lokalne upalne reakcije na mjestu primjene infuzije
- srčani poremećaji poput ubrzanih otkucaja srca (tahikardija)
- promjene razine šećera u krvi ili serumu (hiperglikemija)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

- stimulacija središnjeg živčanog sustava poput konvulzija
- srčani poremećaji poput nepravilnih otkucaja srca (aritmija)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

- alergijske reakcije

Nuspojave čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka:

- infekcija krvi (sepsa)
- promjene razine šećera u krvi ili serumu (hipoglikemija), izostanak rasta, nepodnošenje hrane
- stimulacija središnjeg živčanog sustava kao što je razdražljivost, nervoza i nemir; oštećenje mozga
- gluhoća
- regurgitacija (vraćanje hrane iz želuca), povećanje učestalosti udisaja želučanog sadržaja,
- pojačano mokrenje, povećanje određenih sastojaka mokraće (natrija i kalcija)
- promjene krvnih nalaza (snižena razina hemoglobina nakon produljenog liječenja i snižen hormon štitne žlijezde na početku liječenja)

Prijavljivanje nuspojave

Ako se kod Vašeg djeteta jave bilo kakve nuspojave, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Peyonu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Sve parenteralne otopine u ampulama moraju se prije primjene vizualno pregledati da ne sadrže čestice. Nakon otvaranja ampule, lijek se mora odmah primijeniti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Peyona sadrži

Djelatna tvar je kofeincitrat.

Jedan ml sadrži 20 mg kofeincitrata (što odgovara 10 mg/ml kofeina u obliku baze).

Jedna ampula od 1 ml sadrži 20 mg kofeincitrata (što odgovara 10 mg kofeina u obliku baze)

Jedna ampula od 3 ml sadrži 60 mg kofeincitrata (što odgovara 30 mg kofeina u obliku baze).

Druge pomoćne tvari su citratna kiselina, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Peyona izgleda i sadržaj pakiranja

Peyona je otopina za infuziju i oralna otopina.

Peyona je bistra, bezbojna otopina u staklenim ampulama. Jedna kutija sadrži 10 ampula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Chiesi Farmaceutici S.p.A.,

Via Palermo 26/A,

43122 Parma,

Italija

Proizvođač (puštanje serije lijeka u promet)

Alfasigma S.p.A.,

Via Enrico Fermi 1,

Alanno (PE)

Italija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,

Gonzagagasse 16/16,

A-1010 Beč

Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland
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 Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

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

Italia
Chiesi Italia 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

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

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

Nederland
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 (Northern Ireland)
Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim radnicima:
Za detaljne informacije vidjeti priložen Sažetak opisa svojstava lijeka PEYONA.