

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Peyona 20 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni u soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 20 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 10 mg caffeine).

Kull ampulla ta' 1 mL fiha 20 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 10 mg caffeine)

Kull ampulla ta' 3 mL fiha 60 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 30 mg caffeine).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni orali.

Soluzzjoni milwiema, ċara u bla kulur f'pH=4.7 u ożmolalità ta' 144 sa 166 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' apneja primarja fi trabi tat-twelid prematuri.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'caffeine citrate għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura intensiva ta' trabi tat-twelid. Il-kura għandha tingħata biss f'taqsimi ta' kura intensiva ta' trabi tat-twelid fejn hemm disponibbli faċilitajiet xierqa għas-sorveljanza u l-monitoraġġ tal-pazjent.

Pożoloġija

Il-kors ta' dożaġġ rrakkomandat fi trabi li ma kienux ikkurati minn qabel hija doża għolja tal-bidu ta' 20 mg caffeine citrate kull kg ta' piz tal-ġisem mogħtija permezz ta' infużjoni bil-mod fil-vini fuq medda ta' 30 minuta, bl-użu ta' pompa ta' l-infużjoni b'siringa jew strument ieħor għall-infużjoni mkejla. Wara intervall ta' 24 siegħa, jistgħu jingħataw doži ta' manteniment ta' 5 mg kull kg ta' piz tal-ġisem permezz ta' infużjoni bil-mod fil-vini fuq medda ta' 10 minuti kull 24 siegħa. Bħala alternattiva, doži ta' manteniment ta' 5 mg kull kg ta' piz tal-ġisem jistgħu jingħataw permezz ta' għoti orali, bħal minn go tubu nażogastriku, kull 24 siegħa.

Id-doża għolja tal-bidu rrakkomandata u d-doži ta' manteniment ta' caffeine citrate huma mnizzla fit-tabella li ġejja li tikklarifika ir-relazzjoni bejn il-volum ta' l-injezzjoni u d-doži mogħtija espressi bħala caffeine citrate.

Id-doża espressa bħala bażi ta' caffeine hija nofs id-doża meta espressa bħala caffeine citrate (20 mg caffeine citrate huma ekwivalenti għal 10 mg ta' caffeine bħala bażi).

	Doża ta' caffeine citrate (Volum)	Doża ta' caffeine citrate (mg/kg ta' piz tal-ġisem)	Rotta	Frekwenza
Doża għolja tal-bidu	1.0 mL/kg ta' piz tal-ġisem	20 mg/kg ta' piz tal-ġisem	Infużjoni fil-vini (fuq medda ta' 30 minuta)	Darba
Doża ta' manteniment *	0.25 mL/kg ta' piz tal-ġisem	5 mg/kg ta' piz tal-ġisem	Infużjoni fil-vini (fuq medda ta' 10 minuti) jew permezz ta' għoti orali	Kull 24 siegħa*

* Tinbeda 24 siegħa wara d-doża għolja tal-bidu

Fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien b'rispons kliniku mhux suffiċjenti għad-doża għolja tal-bidu, tista' tingħata doża għolja oħra ta' massimu ta' 10-20 mg/kg wara 24 siegħa. Doži oġġla tal-manteniment ta' 10 mg/kg ta' piz tal-ġisem jistgħu jiġu kkunsidrati f'każ ta' rispons insuffiċjenti, billi wiehed jikkunsidra l-potenzjal għal akkumulazzjoni ta' kaffeina minhabba l-*half-life* twila fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien u l-kapaċità li tiżdied b'mod progressiv li l-kaffeina tiġi metabolizzata fir-rigward tal-età ta' wara l-menstrwazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Fejn ikun klinikament indikat, il-livelli ta' kaffeina fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati. Id-dijanjsi ta' apnea minhabba l-prematurità jista' jkollha bżonn li tiġi kkunsidrata mill-ġdid jekk il-pazjenti ma jirrispondux b'mod adegwat għat-tieni doża għolja tal-bidu jew doża tal-manteniment ta' 10 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Aġġustament fid-dożagġ u monitoraġġ

F'każijiet ta' rispons kliniku mhux komplut jew sinjali ta' tossiċità jista' jkun hemm bżonn li l-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma jiġu monitorati perijodikament tul il-kura. Barra dan, jista' jkun hemm bżonn li d-doži jiġu aġġustati skond il-ġudizzju mediku wara monitoraġġ ta' rutina tal-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma f'sitwazzjonijiet ta' riskju bħal:

- trabi prematuri hafna (età ta' ġestazzjoni ta' < 28 ġimġha u/jew piz tal-ġisem ta' <1,000 g) partikularment meta jkunu qed jirċievu nutrizzjoni parenterali
- trabi b'indeboliment epatiku jew renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2)
- trabi b'disturbi ta' aċċessjonijiet
- trabi b'mard tal-qalb magħruf u klinikament sinifikanti
- trabi li rċeview għoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali magħrufa li jinterferixxu mal-metaboliżmu ta' caffeine (ara sezzjoni 4.5)
- trabi li l-ommijiet tagħhom jiehdu caffeine waqt li qed jipprovdu halib tas-sider għat-treddigh. Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' caffeine fil-linja bażi huma mkejja fi:
- trabi li l-ommijiet tagħhom setgħu hađu kwantitajiet kbar ta' caffeine qabel il-ħlas (ara sezzjoni 4.4)
- trabi li kienu ikkurati minn qabel b'theophylline, li huwa metabolizzat għal caffeine.

Caffeine għandu *half-life* mtawwla fi trabi tat-twelid prematuri u hemm il-potenzjal ta' akkumulazzjoni li jista' jehtieg monitoraġġ tat-trabi kkurati għall-perijodu mtawwal (ara sezzjoni 5.2). Kampjuni tad-demem għas-sorveljanza għandhom jittiehdu eżatt qabel id-doża li jmiss f'każ ta' falliment terapewtiku u 2 sa 4 sigħat wara d-doża ta' qabel meta jkun hemm suspett ta' tossiċità.

Għalkemm firxa ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma ta' caffeine ma ġietx determinata fil-letteratura, fi studji, livelli ta' caffeine assoċjati ma' benefiċju kliniku varjaw minn 8 sa 30 mg/L u normalment ma tqajjmu l-ebda ħsibijiet ta' sigurtà b'livelli fil-plażma taħt 50 mg/L.

Tul tal-kura

L-aħjar tul ta' kura ma ġiex stabbilit. Fi studju *multicentre*, reċenti u kbir fuq trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien kien irrapportat perijodu medjan ta' kura ta' 37 ġurnata.

Fil-prattika klinika, il-kura ġeneralment titkompla sakemm it-tarbija tilhaq età post-menstrwali ta' 37 ġimgħa, sa' liema żmien apneja tal-prematurità normalment tfieq waħedha. Madankollu dan il-limitu jista' jiġi rivedut skond il-ġudizzju kliniku f'kazijiet individwali skond ir-rispons għall-kura, il-preżenza kontinwa ta' episodji ta' apneja minkejja l-kura, jew konsiderazzjonijiet kliniċi oħra. Huwa rrakkomandat li l-ġhoti ta' caffeina citrate jitwaqqaf meta l-pazjent ikollu 5-7 ijiem mingħajr attakk sinifikanti ta' apneja.

Jekk il-pazjent kellu apneja rikorrenti, l-ġhoti ta' caffeina citrate jista' jerga jinbeda b'doża ta' manteniment jew b'nofs id-doża għolja tal-bidu, skond l-intervall ta' żmien minn meta twaqqaf caffeina citrate sad-dehra mill-ġdid ta' l-apneja.

Inhabba l-eliminazzjoni bil-mod ta' caffeina f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, mhux meħtieġ li d-doża titnaqqas bil-mod mal-waqfien tal-kura.

Peress li hemm riskju għall-okkorrenza mill-ġdid ta' apneja wara l-waqfien tal-kura b'caffeina citrate l-monitoraġġ tal-pazjent għandu jittkompla għal madwar ġimgħa.

Indeboliment epatiku u renali

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'indeboliment renali u epatiku. Fi studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi f'numru żgħir ta' trabi prematuri hafna b'indeboliment renali/epatiku deheret li kienet oġġla meta mqabbla ma' trabi prematuri mingħajr indeboliment tal-organi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Fil-preżenza ta' indeboliment renali, hemm potenzjal miżjud għall-akkumulazzjoni. Doża ta' manteniment ta' kuljum imnaqsa ta' caffeina citrate hija meħtieġa u d-doża għandha tiġi ggwidata mir-riżultati ta' caffeina fil-plażma.

Fi trabi prematuri hafna, it-tnehhija ta' caffeina ma tiddependix fuq il-funzjoni epatika. Il-metaboliżmu ta' caffeina fil-fwied jiżviluppa b'mod progressiv fil-ġimgħat ta' wara t-twelid u għal trabi akbar, marda epatika tista' tindika l-ħtieġa għal-monitoraġġ tal-livelli ta' caffeina fil-plażma u tista' teħtieġ aġġustamenti fid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Caffeina citrate jista' jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini u mir-rotta orali. Il-prodott mediċinali m'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni fil-muskoli, taħt il-ġilda, ġot-teka jew ġol-peritonew.

Meta mogħti fil-vini, caffeina citrate għandu jingħata permezz ta' infużjoni kkontrollata fil-vini, bl-użu ta' pompa ta' l-infużjoni b'siringa jew strument ieħor għall-infużjoni mkejla biss. Caffeina citrate jista' jintuża mingħajr dilwazzjoni jew jista' jiġi dilwit f'soluzzjonijiet għall-infużjoni sterili bħal glucose 50 mg/mL (5%), jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew calcium gluconate 100 mg/mL (10%) immedjament wara li jingħid mill-ampulla (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Apneja

Apneja tal-prematurità hija dijanjosi ta' esklużjoni. Raġunijiet oħra ta' apneja (eż., disturbi fis-sistema nervuża ċentrali, mard primarju tal-pulmun, anemija, sepsi, disturbi metabolici, anormalitajiet kardjovaskulari, jew apneja ostruttiva) għandhom jiġu esklużi jew ikkurati kif jixraq qabel tinbeda kura b'caffeina citrate. Falliment ta' rispons għall-kura b'caffeina (jekk neċessarju ikkonfermat minn kejl tal-livelli fil-plażma) jista' jkun indikazzjoni ta' kawża oħra ta' apneja.

Konsum ta' caffeine

Fi trabi tat-twelid li twieldu lill-ommijiet li ħadu kwantitajiet kbar ta' caffeine qabel il-ħlas, il-konċentrazzjonijiet fil-linja bażi ta' caffeine fil-plażma għandhom jiġu mkejja qabel tinbeda l-kura b'caffeine citrate, peress li caffeine jgħaddi faċilment mill-plaċenta għal ġewwa ċ-ċirkolazzjoni tal-fetu (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Ommijiet li qed iredgħu trabi tat-twelid kkurati b'caffeine citrate m'għandhomx jieħdu ikel u xorb li fih caffeine jew prodotti mediċinali li fihom caffeine (ara sezzjoni 4.6), peress li caffeine jiġi mneħhi fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.2).

Theophylline

Fi trabi tat-twelid ikkurati minn qabel b'theophylline, il-konċentrazzjonijiet fil-linja bażi ta' caffeine fil-plażma għandhom jiġu mkejja qabel tinbeda l-kura b'caffeine citrate peress li trabi li twieldu qabel iż-żmien jimmeritolizzaw theophylline għal caffeine.

Aċċessjonijiet

Caffeine huwa stimulant tas-sistema nervuża ċentrali u kienu irrapportati aċċessjonijiet f'każijiet ta' doża eċċessiva ta' caffeine. Għandhu jkun hemm attenzjoni estrema jekk caffeine citrate jiġi wżat fi trabi tat-twelid b'disturbi ta' aċċessjonijiet.

Reazzjonijiet kardjovaskulari

Fi studji ppublikati caffeine intwera li jżid ir-rata tal-qalb, it-tfiġh tal-ventriklju tax-xellug, u l-volum ta' demm ippumpjat minn ventriklju wieħed. Għalhekk, caffeine citrate għandu jintuża b'attenzjoni fi trabi tat-twelid b'mard kardjovaskulari magħruf. Hemm evidenza li caffeine jikkawża takiarritmija f'individwi suxxettibli. Fi trabi tat-twelid din ħafna drabi hija takikardija sinus sempliċi. Jekk kien hemm xi disturbi mhux tas-soltu fir-ritmu fuq it-traċċa tal-kardjotokografija (CTG) qabel twieldet it-tarbija, caffeine citrate għandu jingħata b'attenzjoni.

Indeboliment renali u epatiku

Caffeine citrate għandu jingħata b'attenzjoni fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien b'indeboliment fil-funzjoni renali jew epatika. Fi studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi f'numru żgħir ta' trabi prematuri ħafna b'indeboliment renali/epatiku deheret li kienet oġġla meta mqabbla ma' trabi prematuri mingħajr indeboliment tal-organi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2). Sabiex tkun evitata tossiċità f'din il-popolazzjoni, d-dożi għandhom jiġu aġġustati permezz ta' monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma.

Enterokolite nekrotika

Enterokolite nekrotika hija kawża komuni ta' morbidità u mortalità fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien. Hemm rapporti ta' assoċjazzjoni possibli bejn l-użu ta' methylxanthines u l-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika. Madankollu, relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' caffeine jew ta' methylxanthine oħra u enterokolite nekrotika ma gietx stabbilita. Bħal kull tarbija li twieldet qabel iż-żmien, daww ikkurati b'caffeine citrate għandhom jiġu monitorjati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika (ara sezzjoni 4.8).

Caffeine citrate għandu jintuża b'attenzjoni fi trabi li jsofru minn rifluss gastro-esofagali, peress li l-kura tista' taggrava din il-kundizzjoni.

Caffeine citrate jikkawża żjieda ġeneralizzata fil-metaboliżmu, li tista' twassal fi ħtieġa akbar ta' enerġija u nutrijenti waqt it-terapija.

Id-dijuresi u t-telf ta' elettroliti indotta minn caffeina citrate tista tehtieg korrezzjoni tad-disturbi tal-fluwidi u l-elettroliti.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien isseħħ bidla bejn caffeina u theophylline. Dawn is-sustanzi attivi m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt.

Iċ-ċitokromju P450 1A2 (CYP1A2) huwa l-eżima prinċipali involuta fil-metaboliżmu ta' caffeina fil-bnedmin. Għalhekk, caffeina għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' sustanzi attivi li huma substrati għal CYP1A2, jinibixxu CYP1A2, jew jinduċu CYP1A2. Madankollu, l-metaboliżmu ta' caffeina fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien huwa limitat minhabba s-sistemi ta' enzimi epatiċi immaturi tagħhom.

Għalkemm hemm biss ftit tagħrif dwar l-interazzjonijiet ta' caffeina ma sustanzi attivi ohra fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien, jista' jkun hemm bżonn ta' dożi aktar baxxi ta' caffeina citrate wara l-ghoti fl-istess waqt ta' sustanzi attivi li huma rrapportati li jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' caffeina fl-adulti (eż., cimetidine u ketoconazole) u jista' jkun hemm bżonn ta' dożi ogħla ta' caffeina citrate wara l-ghoti fl-istess waqt ta' sustanzi attivi li jżidu l-eliminazzjoni ta' caffeina (eż., phenobarbital u phenytoin). Meta jkun hemm dubju dwar l-interazzjonijiet possibbli, għandhom jitkejjlu l-koncentrazzjonijiet ta' caffeina fil-plażma.

Peress li tkabbir żejjed ta' batterja fil-musrana huwa assoċjat ma' l-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika, l-ghoti ta' caffeina citrate flimkien ma' prodotti mediċinali li jissopprimu s-sekrezzjoni ta' aċidu gastriku (imblokkaturi antistamini tar-riċetturi H₂ jew inibituri tal-pompi tal-protoni) teoretikament jista' jżid ir-riskju ta' enterokolite nekrotika (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

L-użu fl-istess waqt ta' caffeina u doxapram jista' jsaħħaħ l-effett stimulatorju tagħhom fuq is-sistema kardjo-respiratorja u s-sistema nervuża ċentrali. Jekk huwa rrakkomandat użu fl-istess waqt, ir-ritmu kardijaku u l-pressjoni tad-demm għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Fi studji fuq l-annimali, caffeina f'dożi għolja ntweraw li huwa embrijotossiku u teratoġeniku. Dawn l-effetti mhux rilevanti fir-rigward ta' għoti fuq perijodu qasir lill-popolazzjoni ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Caffeina hu eliminata fil-ħalib tas-sider u jgħaddi faċilment mill-plaċenta għal ġewwa ċ-ċirkolazzjoni tal-fetu (ara sezzjoni 5.2).

Ommijiet li qed iredgħu trabi tat-twelid ikkurati b'caffeina citrate m'għandhomx jiehdu ikel u xorb li fih caffeina jew prodotti mediċinali li fihom caffeina.

Fi trabi tat-twelid li twieldu lill-ommijiet li hađu kwantitajiet kbar ta' caffeina qabel il-ħlas, għandhom jiġu mkejja l-koncentrazzjonijiet fil-linja bażi ta' caffeina fil-plażma qabel tinbada l-kura b'caffeina citrate (ara sezzjoni 4.4).

Fertilità

Effetti fuq il-hila riproduttiva osservati fl-annimali mhumx rilevanti għall-indikazzjoni tiegħu fit-trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-farmakoloġija u t-tossikoloġija magħrufa ta' caffeina u methylxanthines oħra jgħaddu r-reazzjonijiet avversi probabbli ta' caffeina citrate. Effetti deskritti jinkludu stimolazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) bħal konvulżjoni, irritabilità, aġitazzjoni u nervożiżmu, effetti kardjaċi bħal takikardija, aritmija, pressjoni għolja u żjieda fil-volum ta' demm ippumpjat minn ventriklu wieħed, disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni bħal iperglicemija. Dawn l-effetti huma relatati mad-doża u jistgħu jinħtieġu kejl tal-livelli fil-plażma u tnaqqis fid-doża.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fil-letteratura ppublikata fuq perijodu qasir u twil u miksuba minn studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni li jistgħu jkunu assoċjati ma' caffeina citrate huma mniżżla taht skond is-Sistema tal-Klassifika tal-Organu u Terminu Ppreferut (MedDRA). Il-frekwenza hija definita bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organu	Reazzjoni Avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sepsi	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija	Komuni
	Ipglicemija, nuqqas ta' tkabbir, intolleranza għall-ikel	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Konvulżjoni	Mhux komuni
	Irritabilità, nervożiżmu, aġitazzjoni, ħsara fil-moħħ	Mhux magħrufa
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf tas-smiġħ	Mhux magħrufa
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Komuni
	Arritmija	Mhux komuni
	Żjieda fit-tfiġħ tal-ventriklu tax-xellug u żjieda fil-volum ta' demm ippumpjat minn ventriklu wieħed	Mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali	Regurġitazzjoni, <i>gastric aspirate</i> miżjud, enterokolite nekrotika	Mhux magħrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Flebite fis-sit ta' l-infużjoni, infjammazzjoni fis-sit ta' l-infużjoni	Komuni
Investigazzjonijiet	Żjieda fl-awrina, żjieda ta' sodium u calcium fl-awrina, tnaqqis fl-emoglobina, thyroxine imnaqqas	Mhux magħrufa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Enterokolite nekrotika hija kawża komuni ta' morbidità u mortalità fi trabi tat-twelid prematuri. Hemm rapporti ta' possibbiltà ta' assoċjazzjoni bejn l-użu ta' methylxanthines u l-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika. Madankollu, relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' caffeine jew methylxanthine oħra u enterokolite nekrotika ma gietx stabbilita.

Fi studju double-blind ikkontrollat bil-placebo ta' caffeine citrate f'85 tarbija li twieldu qabel iż-żmien (ara sezzjoni 5.1), enterokolite nekrotika kienet iddijanastikata fil-fażi mgħammda ta' l-istudju f'żewġ trabi fuq kura attiva u f'tarbija fuq il-placebo, u fi tliet trabi fuq caffeine waqt il-fażi *open-label* ta' l-istudju. Tlieta mit-trabi li żviluppaw enterokolite nekrotika waqt l-istudju mietu. Studju kbir u *multicentre* (n=2006) li nvestiga ir-riżultat fit-tul ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien kkurati b'caffeine citrate (ara sezzjoni 5.1) ma weriex żjeda fil-frekwenza ta' enterokolite nekrotika fil-grupp ta' caffeine meta mqabbel mal-placebo. Bhal ma' f'kull tarbija li twieldet qabel iż-żmien, dawk ikkurati b'caffeine citrate għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika (ara sezzjoni 4.4).

Kienet osservata ħsara fil-moħħ, konvulżjoni u telf tas-smiġħ, iżda dawn kienu aktar frekwenti fil-grupp tal-placebo.

Waqt kura fit-tul caffeine jista' jissopprimi s-sintesi ta' erythropoietin u b'hekk inaqqas il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina.

Tnaqqis temporanju ta' thyroxine (T4) kien irregistrat fi trabi fil-bidu tat-terapija iżda dan mhux sostnut b'terapija kontinwa.

Evidenza disponibbli ma tindika l-ebda reazzjonijiet avversi fit-tul ta' terapija b'caffeine fi trabi tat-twelid rigward riżultat ta' żvilupp newrali, nuqqas ta' tkabbir jew fuq is-sistemi kardjovaskulari, gastro-intestinali jew endokrinali. Caffeine ma jidherx li jaggrava ipoxja ċerebrali jew li jaggrava xi ħsara li tirriżulta, għalkemm il-possibbiltà ma tistax tiġi eskluża.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Fi studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni fuq 506 trabi prematuri kkurati b'Peyona, dejta dwar is-sigurtà kienet miġbura dwar 31 tarbija prematura ħafna b'indeboliment renali/epatiku. Reazzjonijiet avversi dehru li huma aktar frekwenti f'dan is-sottogrupp b'indeboliment tal-organi milli fi trabi osservati oħra mingħajr indeboliment tal-organi. L-aktar irrappurtati kienu disturbi fil-qalb (takikardija, inkluż każ wieħed ta' aritmija).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla** f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva, l-livelli ta' caffeine fil-plażma ippublikati varjaw minn madwar 50 mg/L sa 350 mg/L.

Sintomi

Sinjali u sintomi rrappurtati fil-letteratura wara doża eċċessiva ta' caffeine fi trabi li twieldu qabel iż-żmien kienu jinkludu iperglicemija, ipokalimja, roġħda ħafifa fl-estremidajiet, agitazzjoni, ipertonija, opisthotonus, movimenti toniċi kloniċi, aċċessjonijiet, takiapneja, takikardija, rimettar, irritazzjoni gastrika, emorraġija gastro-intestinali, deni, nervożiżmu, żjeda tal-urea fid-demm u żjeda fl-għadd ta' ċeulli bojod tad-demm, movimenti tax-xedaq u tax-xufftejn bla raġuni. Kien irrappurtat każ wieħed ta' doża eċċessiva b'caffeine ikkumplikat bl-iżvilupp ta' emorraġija intraventriculari u sequelae newroloġiċi fit-tul. Ma kienet irrappurtata l-ebda mewt assoċjata ma' doża eċċessiva ta' caffeine fi trabi li twieldu qabel iż-żmien.

Gestjoni

Kura ta' doża eċċessiva ta' caffeine hija primarjament sintomatika u ta' support. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' potassium u glucose għandhom jiġu monitorati u ipokalemija u iperglicemija għandhom jiġu kkoreġuti. Il-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma intwerew li jonqsu wara trasfużjoni ta' tiddil. Konvulżjonijiet jistgħu jiġu kkurati b'għoti fil-vini ta' sustanzi kontra l-konvulżjonijiet (diazepam jew barbiturate bħal pentobarbital sodium jew phenobarbital).

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoanalettiċi, derivati ta' xanthine, Kodiċi ATC: N06BC01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Caffeine huwa strutturalment relatat mal-methylxanthines theophylline u theobromine. Ħafna mill-effetti tiegħu kienu attribbwati għall-antagoniżmu tar-riċetturi adenosine, iż-żewġ sottotipi A_1 u A_{2A} , li intwerew f'analizi ta' twaħħil mar-riċetturi u osservati f'konċentrazzjonijiet ta' madwar dawg li ntlahqu b'mod terapewtiku f'din l-indikazzjoni.

Effetti farmakodinamiċi

L-azzjoni prinċipali ta' caffeine huwa bħala stimulant tas-CNS. Dan huwa l-bażi ta' l-effett ta' caffeine fl-apneja tal-prematurità, u għal dan kienu proposti bosta mekkanizmi għall-azzjonijiet tiegħu inkluż: (1) stimulazzjoni taċ-ċentru respiratorju, (2) żjieda fil-ventilazzjoni ta' kull minuta, (3) tnaqqis fil-limitu għal iperkapnija, (4) żjieda fir-rispons għal iperkapnija, (5) żjieda fit-ton tal-muskoli skelettriċi, (6) tnaqqis fl-għeja tad-dijaframma, (7) żjieda fir-rata metabolika, u (8) żjieda fil-konsum ta' l-ossigenu.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja klinika ta' caffeine citrate kienet stmata fi studju multicentre, randomised u double-blind li qabbel caffeine citrate ma' placebo f'85 tarbija li twieldu qabel iż-żmien (età ta' gestazzjoni ta' 28 sa <33 ġimgħa) b'apneja tal-prematurità. It-trabi rċewew doża għolja tal-bidu ta' 20 mg/kg caffeine citrate fil-vini. Wara doża ta' manteniment ta' kuljum ta' 5 mg/kg caffeine citrate ingħatat fil-vini jew mill-ħalq (permezz ta' tubu ta' l-ikel) sa 10-12-il ġurnata. Jekk l-apneja baqgħet bla ma ġiet ikkontrollata l-protokoll ippermetta li t-trabi jiġu "salvati" b'kura open-label ta' caffeine citrate. F'dan il-każ, it-trabi rċewew it-tieni doża għolja tal-bidu ta' 20 mg/kg caffeine citrate wara ġurnata ta' kura 1 u qabel ġurnata ta' kura 8.

Kien hemm aktar ġranet mingħajr l-ebda apneja taħt kura b'caffeine citrate (3.0 ijiem, kontra 1.2 jiem għall-placebo; $p=0.005$); barra dan, kien hemm persentaġġ oghla ta' pazjenti bl-ebda apneja għal ≥ 8 ijiem (caffeine 22% kontra placebo 0%).

Studju reċenti kbir ikkontrollat bil-placebo u multicentre ($n=2006$) investiga r-riżultati fuq perijodu qasir u fit-tul (18-21-il xahar) ta' trabi prematuri kkurati b'caffeine citrate. Trabi li ntgħażlu b'mod każwali għal caffeine citrate, irċewew doża għolja tal-bidu fil-vini ta' 20 mg/kg, segwita minn doża tal-manteniment ta' kuljum ta' 5 mg/kg. Jekk l-apneji jippersistu, id-doża tal-manteniment ta' kuljum tista' tiżdied sa massimu ta' 10 mg/kg ta' caffeine citrate. Id-doži tal-manteniment kienu aġġustati kull ġimgħa għal tiddil fil-piż tal-ġisem u jistgħu jingħataw mill-ħalq għaladarba tarbija tkun ittollerat l-għoti tal-ikel permezz ta' tubu tal-ikel. Terapija b'caffeine naqqset ir-rata ta' displasja bronkopulmonari [odds ratio (95% CI) 0.63 (0.52 sa 0.76)] u tejbet ir-rata ta' sopravivenza mingħajr diżabilità fl-iżvilupp newrali [odds ratio (95% CI) 0.77 (0.64 sa 0.93)].

Id-daqs u d-direzzjoni ta' l-effett ta' caffeine fuq il-mewt u d-diżabilità kienu differenti skond il-grad ta' support respiratorju li t-trabi kellhom bżonn fir-randomisation, u dan jindika aktar benefiċċju għat-trabi li kienu supportjati [odds ratio (95%CI) għall-mewt u diżabilità, ara t-tabella taħt].

Mewt jew diżabilità skond is-sottogrupp ta' support respiratorju mad-dhul fl-istudju

Sottogruppi	Odds ratio (95% CI)
L-ebda support	1.32 (0.81 sa 2.14)
Support mhux invażiv	0.73 (0.52 sa 1.03)
Tubu endotrakejali	0.73 (0.57 sa 0.94)

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Caffeine citrate jiddiżintegra faċilment f' soluzzjoni milwiema. Il-parti ta' citrate tiġi metabolizzata malajr wara l-infużjoni jew l-ingestjoni.

Assorbiment

Il-bidu ta' l-azzjoni ta' caffeine minn caffeine citrate huwa fi żmien minuti mill-bidu ta' l-infużjoni. Wara għoti orali ta' 10 mg ta' bażi ta' caffeine/kg ta' piż tal-ġisem lil trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien, il-konċentrazzjoni massima ta' caffeine fil-plażma (C_{max}) varjat minn 6 sa 10 mg/L u l-hin medju sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni massima (t_{max}) varjat minn 30 min sa 2 h. Il-vastità ta' assorbiment mhux affettwata minn ħalib tat-trab iżda t_{max} tista' tiġi mtawwla.

Distribuzzjoni

Caffeine huwa distribwit malajr ġewwa l-moħħ wara l-għoti ta' caffeine citrate. Il-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-fluwidu ċerebrospinali ta' trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien iqarreb il-livelli fil-plażma tagħhom. Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V_d) ta' caffeine fit-trabi (0.8-0.9 L/kg) huwa kemmxejn oghla minn dak fl-adulti (0.6 L/kg). Taghrif dwar it-twaħħil mal-proteini fil-plażma mhux disponibbli għal trabi tat-twelid jew għal trabi. Fl-adulti, il-medja tat-twaħħil mal-proteini fil-plażma *in vitro* hija rrapportata li hija madwar 36%.

Caffeine jgħaddi malajr mill-plaċenta għal ġewwa ċ-ċirkolazzjoni tal-fetu u jiġi mneħhi fil-ħalib tas-sider.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' caffeine fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien huwa limitat ħafna minħabba s-sistemi immaturi ta' l-enzimi epatiċi tagħhom u l-biċċa l-kbira tas-sustanza attiva hija eliminata fl-awrina. F'individwi akbar iċ-ċitokromju epatiku P450 1A2 (CYP1A2) huwa nvolut fil-bijotrasformazzjoni ta' caffeine.

Inter-konversjoni bejn caffeine u theophylline kienet irrapportata fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien; livelli ta' caffeine huma madwar 25% tal-livelli ta' theophylline wara l-għoti ta' theophylline u madwar 3-8% ta' caffeine mogħti huwa mistenni li jinbidel f'theophylline.

Eliminazzjoni

Fi trabi żgħar, l-eliminazzjoni ta' caffeine hija ħafna aktar bl-mod minn dik fl-adulti minħabba funzjoni epatika u/jew renali immatura. Fi trabi tat-twelid, it-tneħħija ta' caffeine hija kważi kompletament permazz ta' tneħħija renali. Il-*half-life* ($t_{1/2}$) medja u l-frazzjoni mneħħija mhux mibdula fl-awrina (A_e) ta' caffeine fit-trabi hija relata b'mod invers ma' l-età ta' ġestazzjoni / postmenstrwali. Fi trabi tat-twelid, $t_{1/2}$ hija madwar 3-4 ijiem u A_e hija madwar 86% (fi żmien 6 ijiem). Ma' l-età ta' 9 xhur, il-metaboliżmu ta' caffeine huwa madwar dak li jidher fl-adulti ($t_{1/2} = 5$ sigħat u $A_e = 1\%$).

Ma sarux studji li eżaminaw il-farmakokinetika ta' caffeine fi trabi tat-twelid b'insuffiċjenza epatika jew renali.

Fil-preżenza ta' indeboliment renali sinifikanti, jekk jiġi kkunsidrat il-potenzjal miżjud għall-akkumulazzjoni, hija meħtieġa doża ta' manteniment ta' kuljum imnaqqsa u d-doži għandhom jiġu ggwidati mill-kejl ta' caffeine fid-dem. Fi trabi tat-twelid prematuri b'epatite kolestatika *half-life* ta' eliminazzjoni ta' caffeine mtawwla b'żjieda fil-livelli fil-plażma 'l fuq mil-limitu normali ta'

varjazzjoni instabet li tissuggerixxi attenzjoni partikolari fid-dożaġġ ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' caffeine ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Madankollu, f'doži għolja kienu kkawżati konvulżjonijiet f'annimali gerriema. F'doži terapewtiċi kienu kkawżati xi bidliet fl-imġieba f'firien tat-twelid, wisq probabbli bħala konsegwenza ta' żjieda fl-espressjoni tar-riċettur ta' adenosine li ppersistiet meta saru adulti. Caffeine intwera li m'għandux riskju mutageniku u onkoġeniku. Il-potenzjal u l-effett teratoġeniku fuq il-hila riproduttiva osservata fl-annimali mhux rilevanti għall-indikazzjoni tiegħu fil-popolazzjoni ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata flimkien, fl-istess pajp għal ġewwa l-vini ma' prodotti mediċinali ohrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara li tinfetħ l-ampulla, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement.

Il-kompatibilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C u f'temperatura ta' 2-8°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, meta jingħata flimkien ma' soluzzjonijiet għall-infużjoni l-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement wara dilwazzjoni permezz ta' teknika aseptika.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ampulla ta' 1 mL magħmula minn ġieġ ċar tat-tip I

Ampulla ta' 3 mL magħmula minn ġieġ ċar tat-tip I

Daqs tal-pakkett ta' 10 ampulli.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Perezzi li ma filhx preservattivi, teknika aseptika għandha tiġi osservata bir-reqqa waqt l-immaniġġar tal-prodott mediċinali.

Peyona għandu jiġi spezzjonat viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Ampulli li għandhom soluzzjoni li bidlet il-kulur jew frak li jidher għandhom jintremew.

Peyona jista' jintuża mingħajr dilwazzjoni jew jista' jiġi dilwit f' soluzzjonijiet sterili għall-infużjoni bħal glucose 50 mg/mL (5%) jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew calcium gluconate 100 mg/mL (10%) hekk kif jinġibed mill-ampulla.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur. Soluzzjonijiet parenterali mhux dilwiti u dilwiti għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġhoti. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk ikun hemm bidla fil-kulur jew ikun fiha xi fram.

Għall-użu ta' darba biss. Kull porzjon li ma jkunx intuża li jibqa' fl-ampulla għandu jintrema. Porzjonijiet li ma jkunux intużaw m'għandhomx jinżammu għall-ġhoti aktar il-quddiem.

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CHIESI FARMACEUTICI SpA
Via Palermo 26/A
43122 Parma
L-ITALJA

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/528/002 ampulli ta' 1 mL
EU/1/09/528/001 ampulli ta' 3 mL

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 02/07/2009
Data tal-aħħar tiġdid: 03/03/2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
L-Awstrija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali dwar il-kliem finali ta' kard adattata biex tintwera fit-taqsimiet tal-kura intensiva għal trabi tat-twelid. Il-kard għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin u trid tkun ipprovduta fit-taqsimiet kollha tal-kura intensiva għal trabi tat-twelid fejn il-prodott mediċinali x'aktarx li jkun ser jintuża malli jibda jinbiegħ il-prodott mediċinali:

- Li Peyona hu għall-kura ta' apnea primarja
- Li l-kura b'Peyona trid tkun ipprovduta f'taqsimha tal-kura intensiva għal trabi tat-twelid u tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura intensiva ta' trabi tat-twelid
- Dettalji tad-dożaġġi *loading* u tal-manteniment u li l-kaffeina tista' takkumula fi trabi tat-twelid prematuri minhabba l-*half-life* twila tagħha.
- Li d-doża tal-kaffeina espressa bħala bażi tal-kaffeina hi nofs id-doża tal-kaffeina espressa bħala kaffeine citrate (20 mg ta' kaffeine citrate hu ekwivalenti għal 10 mg ta' bażi tal-kaffeina) u li r-riċetti għall-medicina għandhom jindikaw b'mod ċar li kaffeine citrate ser jingħata.
- Li l-prodott medicinali għandu jintuża immedjatement wara li tinfetah l-ampulla u li l-porzjonijiet mhux użati li jibqa' fl-ampulla għandhom jintremew
- Li l-livelli fil-plażma fil-linja bażi jista' jkollhom bżonn jitkejlu minhabba żieda fir-riskju ta' tossiċità jekk
 - o It-tarbija tat-twelid qabel kienet ikkurata b'theophylline
 - o L-omm kienet tiegħu ammonti kbar ta' kaffeina qabel il-ħlas jew it-treddiġh
- Li l-kaffeina u theophylline m'għandhomx jintużaw fl-istess ħin
- Li jekk il-kaffeina u doxapram jintużaw fl-istess ħin, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib
- Li monitoraġġ addizzjonali għall-kaffeina fil-plażma u aġġustament fid-dożaġġ jistgħu jkunu meħtieġa f'sitwazzjonijiet ta' riskju, bħal fil-każ ta' trabi li jitwiellu qabel iż-żmien:
 - o B'epatite kolestatika
 - o B'indeboliment sinifikanti tal-kliewi
 - o B'disturbi ta' attakki ta' puplesija
 - o B'mard kardijaku
 - o ta' inqas minn 28 ġimgħa tqala u/jew piż tal-ġisem ta' <1000 g partikularment meta t-tarbija tkun qed tirċievi nutrizzjoni parenterali
 - o bl-ġhoti flimkien ta' prodotti medicinali magħrufa li jinterferixxu mal-metabolizmu tal-kaffeina
- Li disturbi kardijaċi (li jinkludu aritmiji) jistgħu jinholqu fi trabi tat-twelid b'mard kardijaku li kien jeżisti minn qabel
- Li r-reazzjonijiet avversi ssuspettati kollha għandhom ikunu rrappurtati b'konformità mal-ħtiġijiet nazzjonali tar-rappurtaġġ
- B'mod partikulari, jekk konvulżjonijiet, puplesiji, enterokolite nekrotizzanti, sintomi u sinjali ta' effetti meta tiegħu l-kaffeina, tnaqqis medikament anormali fiż-żieda fil-piż tat-tarbija jew interazzjonijiet ma' medicini oħrajn huma ssuspettati bħala li huma assoċjati mal-użu ta' kaffeine citrate, dawn għandhom jiġu rrappurtati lil <ikteb l-isem u l-indirizz lokali ta' Chiesi Farmaceutici S.p.A.>

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jaqbel mas-CHMP dwar il-kliem li ser jintuża fl-ittra Għażiż Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (u jekk ikun meħtieġ mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali) qabel it-tneċċja tal-prodott medicinali u għandu jiżgura li din tiġi pprovduta lit-tobba kollha b'esperjenza fil-kura intensiva ta' trabi tat-twelid qabel ma, jew malli l-prodott medicinali jitnieda f'kull Stat Membru.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Peyona 20 mg/ml soluzzjoni għall-infużjoni u soluzzjoni orali
Caffeine citrate
(ekwivalenti għal 10 mg/ml ta' caffeine bħala bażi)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ampulla ta' 1 ml fiha 20 mg ta' caffeine citrate (ekwivalenti għal 10 mg ta' caffeine bħala bażi).
Kull ampulla ta' 3 ml fiha 60 mg ta' caffeine citrate (ekwivalenti għal 30 mg ta' caffeine bħala bażi).
Kull ml ta' soluzzjoni fiha 20 mg ta' caffeine citrate (ekwivalenti għal 10 mg ta' caffeine bħala bażi).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Citric acid monohydrate, sodium citrate, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
Soluzzjoni orali
10 ampulli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini
Użu orali
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Wara li tinfetah l-ampulla, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement.
Il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement wara dilwazzjoni permezz ta' teknika aseptika.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull porzjon mhux użat għandu jintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/528/002 ampulli ta' 1 ml
EU/1/09/528/001 ampulli ta' 3 ml

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Peyona

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-AMPULLA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Peyona 20 mg/ml soluzzjoni għall-infużjoni u soluzzjoni orali
Caffeine citrate
(ekwivalenti għal 10 mg/ml ta' caffeine bħala bażi)
Użu IV/orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg/1 ml
60 mg/3 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent
Peyona 20 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni u soluzzjoni orali
caffeine citrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel il-kura b'din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għat-tarbija tat-twelid tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tat-tarbija tiegħek.
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek ikollha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Peyona u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel it-tarbija tiegħek tingħata Peyona
3. Kif għandek tuża Peyona
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Peyona
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Peyona u għalxiex jintuża

Peyona fih is-sustanza attiva caffeine citrate, li huwa stimulant tas-sistema nervuża ċentrali, u jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja methylxanthines.

Peyona jintuża fil-kura ta' interruzzjoni fit-tehid tan-nifs fi trabi prematuri (apneja primarja ta' trabi tat-twelid prematuri).

Dawn il-perijodi qosra meta t-trabi prematuri jieqfu jieħdu n-nifs isehħu għax iċ-ċentri tat-tehid tan-nifs tat-tarbija ma jkunux żviluppaw kompletament.

Din il-medicina għe muri li tnaqqas in-numru ta' episodji ta' interruzzjoni fin-nifs fi trabi tat-twelid prematuri.

2. X'għandek tkun taf qabel it-tarbija tiegħek tingħata Peyona

Tużax Peyona

- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek hija allergika għal caffeine citrate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek qabel it-tarbija tat-twelid tiegħek tingħata Peyona.

Qabel ma tibda kura għall-apneja tal-prematurita b'Peyona kawzi oħra ta' apneja għandhom jiġu esklużi jew ikkurati kif jixraq mit-tabib tat-tarbija tiegħek.

Peyona għandu jintuża b'attenzjoni. Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek:

- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek issofri minn aċċessjonijiet
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek issofri minn xi mard tal-qalb
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek għandha problemi tal-kliwi jew tal-fwied
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek ittella' b'mod frekwenti
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek tipproduci aktar awrina mis-soltu
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek għandha żjeda fil-piż jew tehid ta' l-ikel imnaqqas
- Jekk int (l-omm) ħadt caffeine qabel il-hlas

Mediċini ohra u Peyona

Għid lit-tabib tat-tarbija tiegħek jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek qed tiehu, hadet dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek kienet ikkurata qabel b'theophylline.

Tużax il-mediċini li ġejjin waqt kura b'Peyona mingħajr ma tkellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek. It-tabib għandu mnejn ikollu bżonn jaġġusta d-doża jew ibiddel xi waħda mill-mediċini għal xi medicina ohra:

- theophylline (jintuża biex jikkura diffikultajiet fit-tehid tan-nifs)
- doxapram (jintuża biex jikkura diffikultajiet fit-tehid tan-nifs)
- cimetidine (jintuża biex jikkura mard ta' l-istonku)
- ketoconazole (jintuża biex jikkura infezzjonijiet mill-fungu)
- phenobarbital (jintuża biex jikkura l-epilessija)
- phenytoin (jintuża biex jikkura l-epilessija)

Din il-medicina tista' żżid ir-riskju ta' mard intestinali serju b'purgar bid-demmm (enterokolite nekrotika) meta tingħata ma' mediċini li jintużaw għall-kura ta' mard ta' l-istonku (bħal imblokkaturi antistamini tar-riċetturi H2 jew inibituri tal-pompi tal-protoni li jnaqqsu t-tnixxija ta' aċidu gastriku).

Tqala u treddigh

Jekk int (l-omm) qed tredda' waqt li t-tarbija tiegħek qed tiġi kkurata b'Peyona, m'għandekx tixrob kafe jew tiehu xi prodott ieħor b'ħafna caffeine għax caffeine jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Peyona fih sodium

Dan il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Peyona

Peyona għandu jintuża biss f'taqsimha ta' kura intensiva ta' trabi tat-twelid fejn hemm disponibbli faċilitajiet xierqa għas-sorveljanza u l-monitoraġġ tal-pazjent. Il-kura għandha tinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura intensiva ta' trabi tat-twelid.

Doża

It-tabib tat-tarbija tiegħek se jippreskrivi l-ammont xieraq ta' Peyona bbażat fuq il-piż tat-tarbija tiegħek.

Id-doża tal-bidu hija 20 mg kull kg ta' piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 1 mL kull kg ta' piż tal-ġisem).

Id-doża ta' manteniment hija 5 mg kull kg ta' piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 0.25 mL kull kg ta' piż tal-ġisem) kull 24 siegħa.

Rotta u metodu ta' kif għandu jingħata

Peyona se jiġi nfuż permezz ta' infużjoni kkontrollata fil-vini, permezz ta' pompa ta' l-infużjoni b'siringa jew xi strument ieħor għall-infużjoni mkejla. Dan il-metodu huwa magħruf bħala "dripp".

Xi whud mid-doži (doži ta' manteniment) jistgħu jingħataw mill-ħalq.

Għandu mnejn ikun meħtieġ li t-tabib tat-tarbija tiegħek jiddeċiedi li jiċċekkja l-livelli ta' caffeine permezz ta' test tad-demmm kull tant żmien tul il-kura biex tkun evitata tossiċità.

Tul tal-kura

It-tabib tat-tarbija tiegħek se jiddeċiedi it-tul ta' zmien eżatt li t-tarbija tat-twelid tiegħek għandha tkompli t-terapija b'Peyona. Jekk it-tarbija tiegħek ikollha minn 5 sa 7 ijiem mingħajr attacchi ta' apnea, it-tabib ser iwaqqaf il-kura.

Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek tirċievi Peyona aktar milli suppost

It-tarbija tat-twelid tiegħek jista' jkollha esperjenza ta' deni, tehid tan-nifs rapidu (takiapneja), nervożiżmu, tregħid tal-muskoli, rimettar, livelli għolja ta' zokkor fid-demm, (iperglicemija), livelli baxxi ta' potassium fid-demm (ipokalemija), livelli għoja fid-demm ta' ċertu kimiċi (ureja), numru elevat ta' ċertu ċelluli (lewkoċiti) fid-demm u aċċessjonijiet jekk tirċievi aktar caffeine citrate minn dak mehtiegħ, F'kas li jsehh dan, kura b'Peyona għandha titwaqqaf immedjatement u t-tabib tat-tarbija tiegħek għandu jikkura d-doża eċċessiva.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tat-tarbija tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Madankollu, huwa diffiċli li tiddistingwi dawn minn komplikazzjonijiet frekwenti li jsehhu fi trabi prematuri u minn komplikazzjonijiet ikkawżati mill-marda.

Waqt kura b'Peyona, t-tarbija tat-twelid tiegħek jista' jkollha esperjenza ta' xi wħud mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji fejn il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli

- marda serja tal-imsaren b'demm fl-ippurgar (enterokolite nekrotika)

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin ukoll jistgħu jiġu kkunsidrati serji mit-tabib tat-tarbija tiegħek fil-kuntest tal-valutazzjoni klinika globali.

Effetti sekondarji oħra

Effetti sekondarji rrapportati b'mod **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- reazzjonijiet lokali ta' infjammazzjoni fil-post ta' l-injezzjoni
- disturbi fil-qalb bħal tahbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija)
- bidliet fil-livell ta' zokkor fid-demm jew fis-serum (iperglicemija)

Effetti sekondarji rrapportati b'mod **mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- stimolazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali bħal konvulżjoni
- disturbi fil-qalb bħal tahbit irregolari tal-qalb (aritmija)

Effetti sekondarji rrapportati b'mod **rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- reazzjonijiet allergiċi

Effetti sekondarji fejn il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli- infezzjoni fid-demm (sepsi)

- bidla fiz-zokkor fid-demm jew fis-serum (ipoglicemija), nuqqas ta' tkabbir, intolleranza għall-ikel
- stimolazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali bħal irritabilità, nervi u aġitazzjoni; ħsara fil-moħħ

- nuqqas ta' smigh
- rigurġitazzjoni, żjieda fl-aspirazzjoni mill-istonku
- żjieda fl-awrina, żjieda ta' ċertu komponenti fl-awrina (sodium u calcium)
- bidliet fit-testijiet tad-dem (tnaqqis fil-livelli ta' l-emoglobina wara kura fit-tul u tnaqqis fl-ormon tat-tirojde fil-bidu tal-kura)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek ikollha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Peyona

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

L-ampulli ta' kull soluzzjoni parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak qabel l-ġhoti.

Wara li jinfethu l-ampulli, il-prodott medicinali għandu jintuża' minnufih.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Peyona

Is-sustanza attiva hi caffeine citrate.

Kull mL fih 20 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 10 mg/mL ta' caffeine bħala bażi).

Kull ampulla ta' 1 mL fiha 20 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 10 mg ta' bażi ta' kaffeina).

Kull ampulla ta' 3 mL fiha 60 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 30 mg ta' bażi ta' kaffeina).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma citric acid, sodium citrate u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Peyona u l-kontenut tal-pakkett

Peyona huwa soluzzjoni għall-infużjoni u soluzzjoni orali.

Peyona huwa soluzzjoni ċara, bla kulur, disponibbli f'ampulli tal-ħġieġ. Kull kartuna fiha 10 ampulli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Chiesi Farmaceutici S.p.A,

Via Palermo 26/A,

43122 Parma,

L-Italja

Manifattur (Hruġ tal-lott)

Alfasigma S.p.A.,

Via Enrico Fermi 1,

Alanno (PE)

L-Italja

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,

Gonzagagasse 16/16,

A-1010 Wien

L-Awstrija

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

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.

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

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

Κύπρος

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Τηλ: + 39 0521 2791

Sverige

Chiesi Pharma AB

Tel: +46 8 753 35 20

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Għal informazzjoni dettaljati irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott meħmuż ta' PEYONA.