

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ПЕЙОНА (PEYONA®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* caffeine citrate;

1 мл лікарського засобу містить 20 мг кофеїну цитрату (еквівалентно 10 мг кофеїну);

*допоміжні речовини:* кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій та орального застосування.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий розчин без видимих механічних часток.

**Фармакотерапевтична група.** Психоаналептики, деривативи ксантину.

Код АТХ N06B C01.

#### **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

##### Механізм дії

Кофеїн структурно пов'язаний з метилксантинами теофіліном та теоброміном. Більшість його ефектів пов'язана з антагонізмом аденозинових рецепторів підтипів  $A_1$  та  $A_{2A}$ , що продемонстровано аналізами зв'язування рецепторів та спостерігається при концентраціях, що приблизно дорівнюють терапевтичним концентраціям за даних показань.

##### Фармакодинамічні ефекти

Основною дією кофеїну є стимуляція центральної нервової системи. Вона є основою дії кофеїну при апное у недоношених новонароджених і має декілька механізмів впливу, включаючи:

- стимуляцію центрів дихання;
- збільшення хвилинного об'єму вентиляції легенів;
- зниження порога вмісту вуглекислоти в крові;

- підвищення реагування на вміст вуглекислоти в крові;
- підвищення тонуусу скелетних м'язів;
- зниження діафрагмальної втоми;
- підвищений темп метаболізму;
- підвищене споживання кисню.

### Терапевтична ефективність та безпека

Терапевтична ефективність кофеїну цитрату була оцінена у ході багатоцентрового рандомізованого подвійно сліпого дослідження, у якому порівнювали дію кофеїну цитрату з плацебо у 85 недоношених новонароджених (гестаційний вік від 28 до 33 тижнів), що мали апное недоношених новонароджених. Діти одержували внутрішньовенно ударну дозу кофеїну 20 мг/кг. Потім внутрішньовенно або перорально (через зонд для годування) вводилась щоденна підтримувальна доза 5 мг/кг протягом 10-12 днів. Протокол дозволяв вжиття невідкладних заходів з терапією кофеїну цитратом у разі, якщо апное залишалось неконтрольованим. У цьому випадку діти одержували повторну ударну дозу кофеїну 20 мг/кг після 1-го дня терапії до 8-го дня.

Кількість днів без апное при терапії кофеїну цитратом була більшою (3,0 дні проти 1,2 дні при застосуванні плацебо,  $p=0,005$ ); також відсоток пацієнтів, що не мали апное протягом 8 та більше днів, був вищим (22 % при застосуванні кофеїну проти 0 % при застосуванні плацебо).

У ході нещодавно проведеного багатоцентрового плацебо-контрольованого ( $n=2006$ ) дослідження було вивчено короткострокові та довгострокові (18-21 місяць) показники недоношених новонароджених, які одержували терапію кофеїну цитратом. Пацієнти у рандомізованому порядку одержували внутрішньовенну ударну дозу кофеїну цитрату 20 мг/кг, після чого щодня одержували підтримувальну дозу 5 мг/кг. У разі збереження апное щоденна підтримувальна доза могла бути збільшена до максимуму - 10 мг/кг. Коригування підтримувальної дози здійснювалось щотижня залежно від змін маси тіла, доза могла вводиться перорально у разі, якщо пацієнт перебував на повному ентеральному годуванні. У результаті терапії кофеїном відбувалося зниження показника бронхопальмонарної дисплазії [відносний ризик (95 % ДІ) 0,63 (від 0,52 до 0,76)] та підвищення показників виживання без порушень неврологічного розвитку [відносний ризик (95 % ДІ) 0,77 (від 0,64 до 0,93)].

Вплив кофеїну на показники смертності та інвалідації залежав від ступеня респіраторної підтримки, якої потребували новонароджені, та демонстрував позитивний ефект у новонароджених, які його отримували [відносний ризик (95 % ДІ) смертності та інвалідації - див. таблицю 1].

Таблиця 1

Смертність та інвалідація у групі з респіраторною підтримкою на початок дослідження

Підгрупа	Відносний ризик (95 % ДІ)
Без підтримки	1,32 (від 0,81 до 2,14)
Неінвазивна підтримка	0,73 (від 0,52 до 1,03)
Ендотрахеальна трубка	0,73 (від 0,57 до 0,94)

## Фармакокінетика.

Кофеїну цитрат дисоціює у водному розчині. Цитратна група швидко метаболізується при інфузії або пероральному введенні.

### Всмоктування

Дія кофеїну у складі кофеїну цитрату настає протягом декількох хвилин після початку інфузії. Після перорального введення 10 мг кофеїну на 1 кг маси тіла недоношеним новонародженим пікова концентрація кофеїну в плазмі ( $C_{\text{макс}}$ ) коливається від 6 до 10 мг/л, а середній час досягнення пікової концентрації ( $t_{\text{макс}}$ ) – від 30 хвилин до 2 годин. Ступінь всмоктування не залежить від складу суміші для годування, але  $t_{\text{макс}}$  може збільшуватися.

### Розподіл

Кофеїн швидко потрапляє у мозок після введення кофеїну цитрату. Концентрація кофеїну в спинномозковій рідині недоношених новонароджених приблизно дорівнює концентрації у плазмі. Середній об'єм розподілу ( $V_d$ ) кофеїну у новонароджених (0,8–0,9 л/кг) є дещо вищим, ніж у дорослих пацієнтів (0,6 л/кг). Дані про зв'язування протеїнів плазми у новонароджених та немовлят відсутні. У дорослих середній показник зв'язування протеїнів плазми *in vitro*, як повідомляється, становить 36 %.

Кофеїн проникає через плаценту у кровообіг плода та виділяється у грудне молоко матері.

### Біотрансформація

Метаболізм кофеїну у недоношених новонароджених є дуже обмеженим через недостатній розвиток печінкової ферментної системи і більша частина діючої речовини виводиться із сечею. Печінковий цитохром P450 1A2 (CYP1A2) бере участь у біотрансформації кофеїну у осіб старшого віку.

Є повідомлення про взаємну конверсію між кофеїном та теофіліном у недоношених новонароджених; рівень кофеїну становить близько 25 % рівня теофіліну після введення теофіліну і очікується, що близько 3–8 % введеного кофеїну конвертується у теофілін.

### Виведення

У немовлят в ранньому віці виведення кофеїну відбувається значно повільніше, ніж у дорослих у зв'язку з недостатньо розвинутою функцією печінки та/або нирок. У новонароджених кліренс кофеїну майже повністю відбувається за рахунок ниркового виведення. Середня тривалість напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) частки кофеїну, що виводиться у незміненому стані з сечею ( $A_e$ ), у немовлят обернено пропорційна гестаційному віку. У новонароджених  $t_{1/2}$  становить приблизно 3–4 дні, а  $A_e$  становить приблизно 86 % (протягом 6 днів). На дев'ятому місяці життя метаболізм кофеїну наближається до показників дорослої людини ( $t_{1/2} = 5$  годин,  $A_e = 1$  %).

Дослідження фармакокінетики кофеїну у новонароджених з печінковою або нирковою недостатністю не проводились.

За наявності значних уражень печінки, зважаючи на значний потенціал до кумуляції, необхідно знижувати щоденну підтримувальну дозу залежно від показників рівня кофеїну в крові. У недоношених новонароджених з холестатичним гепатитом було виявлено триваліший період напіввиведення кофеїну при збільшенні концентрації кофеїну у плазмі понад норми коливань, тому дозування для таких пацієнтів потребує особливої обережності.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування первинного апное у недоношених новонароджених.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.***

У недоношених новонароджених відбувається взаємоперетворення кофеїну та теофіліну. Ці активні речовини не слід застосовувати одночасно.

Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) є основним ферментом, що бере участь у метаболізмі кофеїну в організмі людини. Таким чином, кофеїн має потенціал до взаємодії з діючими речовинами, що є субстратами для CYP1A2, інгібують CYP1A2 або індукують CYP1A2. Однак метаболізм кофеїну у недоношених новонароджених є обмеженим у зв'язку з недостатньою зрілістю їхньої печінкової ферментної системи.

Незважаючи на обмеженість наявних даних про взаємодію кофеїну з іншими діючими речовинами, для недоношених новонароджених може бути необхідним зниження дози кофеїну цитрату після введення діючих речовин, які знижують швидкість виведення кофеїну у дорослих осіб (наприклад, циметидин та кетоконазол). Також може бути необхідним підвищення дози кофеїну цитрату після введення діючих речовин, які підвищують швидкість виведення кофеїну (наприклад, фенобарбітал та фенітоїн). Якщо є сумніви щодо можливої взаємодії, необхідно здійснювати моніторинг концентрації кофеїну в плазмі.

Оскільки надмірний розвиток мікрофлори в кишечнику може бути пов'язаний з розвитком некротичних ентероколітів, одночасне введення кофеїну цитрату та лікарських засобів, що пригнічують шлункову секрецію (блокатори H<sub>2</sub>-антигістамінних рецепторів або інгібітори протонного насоса), теоретично підвищує ризик некротичних ентероколітів.

Одночасне введення кофеїну та доксапраму може посилити їхню стимулюючу дію на серцево-судинну, дихальну та центральну нервову систему. Якщо ж показане одночасне застосування цих препаратів, необхідно ретельно контролювати серцевий ритм та артеріальний тиск.

### ***Особливості застосування.***

#### Апное

Апное у недоношених новонароджених діагностується методом виключення. Інші причини апное (наприклад розлади центральної нервової системи, первинна легенева недостатність, анемія, сепсис, метаболічні розлади, серцево-судинні розлади, обструктивне апное) повинні бути виключені або повинна бути проведена їх належна терапія до початку терапії кофеїну

цитратом. Відсутність ефективності терапії кофеїном (за потреби підтверджена вимірюванням базових показників у плазмі) може свідчити про інші причини апное.

### Застосування кофеїну

У новонароджених, матері яких застосовували високі дози кофеїну до пологів, базову концентрацію кофеїну в плазмі потрібно визначити до початку терапії кофеїну цитратом, оскільки кофеїн проникає через плаценту в організм плода.

Матері, немовлята яких проходять терапію кофеїну цитратом, не повинні вживати їжу, напої або застосовувати лікарські засоби, що містять кофеїн, оскільки кофеїн потрапляє до грудного молока.

### Теофілін

У новонароджених, які одержували терапію теофіліном, необхідно визначити базову концентрацію кофеїну, перш ніж розпочати терапію кофеїну цитратом, оскільки у новонароджених теофілін метаболізується у кофеїн.

### Епілептичні напади

Кофеїн є стимулятором центральної нервової системи. Повідомлялося про епілептичні напади при його передозуванні. З особливою обачністю необхідно застосовувати кофеїну цитрат новонародженим, що мають розлади, пов'язані із епілептичними нападами.

### Серцево-судинні реакції

У опублікованих дослідженнях було продемонстровано, що застосування кофеїну призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, викиду об'єму крові з лівого шлуночка серця і систолічного об'єму серця. Таким чином кофеїну цитрат необхідно застосовувати з обережністю новонародженим із серцево-судинними захворюваннями. Існує доказ того, що кофеїн спричиняє тахіаритмію у схильних до цього людей. У новонароджених це зазвичай проявляється синусовою тахікардією. Якщо були якісь незвичайні порушення ритму на кардіотокографі (КТГ) до народження дитини, кофеїну цитрат слід вводити з обережністю.

### Ниркова та печінкова недостатність

Недоношеним новонародженим з порушенням функції нирок або печінки вводити кофеїну цитрат необхідно з обачністю. У післяреєстраційних дослідженнях з безпеки частота побічних реакцій у невеликій кількості дуже недоношених немовлят з нирковою/печінковою недостатністю виявилася вищою порівняно з такою у недоношених немовлят з нормальною роботою органів. Задля уникнення інтоксикації для цієї категорії пацієнтів дози необхідно визначати на основі моніторингу концентрації кофеїну в плазмі.

### Некротичний ентероколіт

Некротичний ентероколіт є поширеною причиною захворюваності та смертності серед недоношених новонароджених. Є повідомлення про можливий зв'язок між застосуванням метилксантинів і розвитком некротичного ентероколіту. Однак причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням кофеїну або інших метилксантинів та некротичним ентероколітом не був встановлений. Усі недоношені новонароджені, а особливо ті, хто одержує терапію кофеїну цитратом, повинні проходити ретельний моніторинг щодо розвитку некротичного ентероколіту.

Кофеїну цитрат слід застосовувати з обережністю дітям з гастроєзофагеальним рефлюксом, тому що лікування може посилити цей стан.

Кофеїну цитрат прискорює метаболізм, що може призвести до підвищення потреби в енергії та харчуванні протягом терапії.

Діурез та втрата електролітів, спричинені кофеїну цитратом, можуть потребувати корекції водного та електролітного балансу.

#### Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

У дослідженнях на тваринах кофеїн у високих дозах продемонстрував ембріотоксичність та тератогенність. Ці ефекти відсутні при короткостроковому введенні у недоношених новонароджених.

#### Лактація

Кофеїн виділяється у грудне молоко та швидко проникає через плаценту у кровообіг плода.

Матерям, новонароджені діти яких одержують терапію кофеїну цитратом, слід уникати вживання їжі, напоїв та застосування лікарських засобів, що містять кофеїн.

У новонароджених, матері яких застосовували високі дози кофеїну до пологів, базову концентрацію кофеїну в плазмі потрібно визначити до початку терапії кофеїну цитратом.

#### Фертильність

Вплив на репродуктивну систему, що спостерігався у тварин, не має відношення для його показань у недоношених новонароджених.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Відсутній.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Початок терапії кофеїну цитратом допускається під наглядом лікаря з досвідом проведення реанімаційних заходів у новонароджених. Лікарський засіб застосовується виключно у відділенні реанімації новонароджених за наявності відповідного устаткування для спостереження та моніторингу.

## Дозування

Рекомендована доза для немовлят, що вперше проходять терапію, становить 20 мг кофеїну цитрату на 1 кг маси тіла шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин із застосуванням інфузійного шприцевого насоса або іншого регульованого пристрою для інфузій. Через 24 години допускається введення підтримувальних доз із розрахунку 5 мг на 1 кг маси тіла шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин через кожні 24 години. Як альтернатива допускається пероральне введення підтримувальних доз із розрахунку 5 мг на 1 кг маси тіла кожні 24 години із застосуванням таких пристроїв, як назогастральний зонд.

Рекомендовані ударна та підтримувальна дози кофеїну цитрату вказані у таблиці 2 із роз'ясненням співвідношення між об'ємом введеного препарату та об'ємом введеного кофеїну цитрату.

Доза, виражена як доза кофеїну, становить половину дози, вираженої у кофеїну цитраті (20 мг кофеїну цитрату еквівалентно 10 мг кофеїну).

Таблиця 2

Вид дози	Доза кофеїну цитрату (об'єм)	Доза кофеїну цитрату (мг/кг маси тіла)	Спосіб введення	Частота
Ударна доза	1,0 мл/кг маси тіла	20 мг/кг маси тіла	Внутрішньовенна інфузія (протягом 30 хвилин)	Один раз
Підтримувальна доза*	0,25 мл/кг маси тіла	5 мг/кг маси тіла	Внутрішньовенна інфузія (протягом 10 хвилин) або пероральне введення	Кожні 24 години*

\*Початок введення через 24 години після введення ударної дози.

У разі відсутності належного терапевтичного ефекту у недоношених новонароджених після введення рекомендованої ударної дози допускається введення повторної ударної дози у межах 10–20 мг/кг через 24 години.

У разі відсутності належного терапевтичного ефекту можна розглянути питання підвищення підтримувальної дози до 10 мг/кг із урахуванням кумуляційного потенціалу кофеїну, пов'язаного з його тривалим періодом напіввиведення у недоношених новонароджених, та прогресивного підвищення здатності метаболізувати кофеїн зі збільшенням гестаційного віку. За наявності клінічних показань необхідно контролювати рівень кофеїну в плазмі. У разі відсутності належного терапевтичного ефекту після введення повторної ударної або підтримувальної дози, що становить 10 мг/кг/день, діагноз апное у новонароджених може потребувати перегляду.

### Коригування дози та моніторинг

Необхідно періодично контролювати концентрації кофеїну в плазмі крові протягом лікування у випадках, якщо не спостерігається покращення стану пацієнта або з'явилися ознаки інтоксикації.

Також лікар може прийняти рішення про коригування дози з огляду на результати моніторингу концентрації кофеїну в плазмі за наявності факторів ризику, таких як:

- замалий гестаційний вік плода (< 28 тижнів та/або маса тіла < 1000 г), зокрема, при одержанні парентерального харчування;
- наявність у немовляти печінкової або ниркової недостатності;
- наявність у немовляти епілепсії;
- наявність у немовляти відомої клінічно значущої серцевої недостатності;
- паралельне введення немовлятам лікарських засобів, що впливають на метаболізм кофеїну;
- прийом кофеїну матір'ю у період грудного годування.

Рекомендується визначити базовий рівень кофеїну:

- у дітей, матері яких приймали велику кількість кофеїну до пологів;
- у дітей, які раніше одержували теофілін, що метаболізується у кофеїн.

Період напіввиведення кофеїну у недоношених новонароджених є тривалішим за звичайний, а у зв'язку з його високим потенціалом до кумуляції, може бути потрібний більш тривалий моніторинг стану дітей, які пройшли більш тривале лікування.

Зразки крові для моніторингу необхідно відбирати безпосередньо перед введенням наступної дози у разі відсутності ефективності терапевтичного лікування та через 2–4 години після введення у разі підозри на інтоксикацію.

Незважаючи на те, що терапевтичний рівень кофеїну в плазмі не визначено в опублікованих джерелах, під час досліджень рівень кофеїну, що асоціювався з терапевтичною ефективністю, знаходився у межах від 8 до 30 мг/л. Питання безпеки зазвичай не піднімалися у разі перебування рівня кофеїну у межах до 50 мг/л.

### *Тривалість терапії*

Оптимальну тривалість лікування не визначено. У результатах нещодавно проведеного багатоцентрового дослідження за участю недоношених новонароджених повідомлялось про тривалість терапії, яка становила 37 днів.

У клінічній практиці лікування зазвичай тривало до досягнення новонародженими гестаційного віку 37 тижнів, у межах якого первинне апное зазвичай проходить. Однак це обмеження може бути переглянуте лікарем в окремих випадках залежно від ефективності лікування, наявності випадків апное, незважаючи на терапію, або інших клінічних факторів. Рекомендується припинити введення кофеїну цитрату у разі відсутності значущих випадків апное протягом 5–7 днів.

У разі повторних проявів апное введення кофеїну цитрату необхідно відновити з підтримувальної дози або половини ударної дози залежно від проміжку часу між припиненням введення кофеїну цитрату та відновленням випадків апное.

У зв'язку з уповільненим виведенням кофеїну у цієї групи пацієнтів вимоги щодо зниження



доза та припинення лікування відсутні.

У зв'язку з ризиком повторних випадків апное після припинення терапії кофеїну цитратом необхідно продовжувати моніторинг стану пацієнта протягом приблизно одного тижня.

### *Печінкова та ниркова недостатність*

Досвід щодо застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок та печінки обмежений. У післяреєстраційних дослідженнях з безпеки частота побічних реакцій у невеликій кількості дуже недоношених немовлят з нирковою/печінковою недостатністю виявилася вищою порівняно з такою у недоношених немовлят без порушення роботи органів.

За наявності ниркової недостатності кумуляційний потенціал зростає. Необхідно зменшити щоденну підтримувальну дозу кофеїну цитрату відповідно до показника рівня кофеїну в плазмі.

У пацієнтів з дуже малим гестаційним віком кліренс кофеїну не залежить від функції печінки. Печінковий метаболізм кофеїну розвивається поступово протягом декількох тижнів після народження, а у немовлят старшого віку печінкова недостатність може вимагати моніторингу рівня кофеїну в плазмі та коригування дози.

### Спосіб введення

Кофеїну цитрат можна вводити методом внутрішньовенної інфузії або перорально. Не допускається введення лікарського засобу методом внутрішньом'язової, підшкірної, інтратекальної або інтраперитонеальної ін'єкції.

При внутрішньовенному введенні кофеїну цитрат вводиться методом контрольованої внутрішньовенної інфузії з використанням інфузійного шприцевого насоса або іншого пристрою для контрольованих інфузій. Кофеїну цитрат можна вводити без розведення або розведеним стерильними розчинами для інфузій, такими як розчин глюкози 50 мг/мл (5 %), натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %) або кальцію глюконат 100 мг/мл (10 %), негайно після вилучення з ампули.

### *Діти.*

Препарат застосовують недоношеним новонародженим.

### ***Передозування.***

Згідно з опублікованими даними, після передозування рівень кофеїну в плазмі перебував у межах від 50 мг/л до 350 мг/л.

### Симптоми

У публікаціях повідомлення про симптоми передозування кофеїну у недоношених новонароджених включають гіперглікемію, гіпокаліємію, дрібний тремор кінцівок, збуджений стан, гіпертонію, опістотонус, тоніко-клонічні судоми, епілептичні напади, тахіпное, тахікардію, блювання, подразнення шлунка, кишково-шлункову кровотечу, лихоманку, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, підвищений рівень сечовини в крові та

лейкоцитоз, неконтрольовану рухливість щелепи та губ. Один з випадків передозування кофеїну, як повідомляється, був ускладнений інтравентрикулярною кровотечею та тривалими неврологічними ускладненнями. Повідомлення про летальні випадки внаслідок передозування кофеїну недоношених новонароджених відсутні.

#### Дії в разі передозування

У разі передозування кофеїну проводиться переважно симптоматична та підтримувальна терапія. Необхідний контроль рівня калію і глюкози та вжиття заходів для коригування гіпокаліємії та гіперглікемії. Дослідження показали, що рівень кофеїну в плазмі знижується після замінного переливання крові. Терапію судом можна проводити внутрішньовенним введенням антиконвульсантів (діазепам або барбітурати, такі як пентобарбітал натрію або фенобарбітал).

#### **Побічні реакції.**

Відомості про фармакологію та токсикологію кофеїну та інших метилксантинів дають інформацію про імовірні побічні реакції при застосуванні кофеїну цитрату, що включає стимуляцію центральної нервової системи, таку як судоми, дратівливість, збуджений стан, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, впливи на серцево-судинну систему, такі як тахікардія, гіпертензія та збільшення систолічного об'єму серця, порушення обміну речовин і харчування, такі як гіперглікемія. Ці ефекти є дозозалежними та можуть вимагати вимірювання концентрації у плазмі та зниження дози кофеїну.

Побічні реакції, що можуть бути пов'язані з кофеїну цитратом і про які повідомлялося в медичній літературі, перелічені нижче за класами систем органів та частотою виявлення (MedDRA).

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), непоширені (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідкісні (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідкісні ( $< 1/10000$ ) та невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

<b>Клас систем органів</b>	<b>Побічна реакція</b>	<b>Частота</b>
Інфекції та інвазії	Сепсис	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості	Рідкісні
Розлади з боку метаболізму та харчування	Гіперглікемія	Поширені
	Гіпоглікемія, затримка збільшення маси тіла, харчова непереносимість	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Судоми	Непоширені
	Дратівливість, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, збуджений стан, ураження мозку	Невідомо
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	Глухота	Невідомо

Розлади з боку серцево-судинної системи	Тахікардія	Поширені
	Аритмія	Непоширені
	Збільшення викиду об'єму крові з лівого шлуночка і збільшення систолічного об'єму серця	Невідомо
Розлади з боку системи травлення	Відригування, підвищений шлунковий аспірат, некротичні ентероколіти	Невідомо
Загальні розлади та реакції у місці введення	Флебіти у місці інфузії, запалення у місці інфузії	Поширені
Результати досліджень	Підвищення сечовиділення, підвищення рівня натрію та кальцію в сечі, зниження гемоглобіну, зниження рівня тироксину	Невідомо

### Опис деяких побічних реакцій

Некротичні ентероколіти є поширеним фактором смертності та захворюваності серед недоношених новонароджених. Повідомлялося про можливий зв'язок між застосуванням метилксантинів та виникненням некротичних ентероколітів. Однак причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням кофеїну або інших метилксантинів та некротичними ентероколітами не був встановлений.

У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні кофеїну цитрату з 85 недоношених новонароджених некротичні ентероколіти були діагностовані у сліпій фазі дослідження у 2-х дітей, що одержували активну терапію, у 1-єї дитини, що одержувала плацебо, і у 3-ох дітей, що одержували кофеїн протягом відкритої фази дослідження. Троє з дітей, що мали некротичні ентероколіти протягом дослідження, померли. Велике багатоцентрове дослідження (n=2006) довгострокових результатів у недоношених новонароджених, що одержували терапію кофеїну цитратом, не продемонструвало підвищення частоти некротичних ентероколітів у групі кофеїну у порівнянні з плацебо. Усі недоношені новонароджені, що одержують терапію кофеїну цитратом, повинні проходити ретельний моніторинг щодо розвитку некротичних ентероколітів.

Спостерігались ураження мозку, судоми та глухота, але вони були більш частими у групі плацебо.

Кофеїн здатний пригнічувати синтез еритропоєтину і, відповідно, знижувати рівень гемоглобіну при тривалому застосуванні.

Тимчасові зниження рівня тироксину (Т4) відмічались у немовлят на початку терапії, але вони не тривали протягом усієї терапії.

Наявні дані не свідчать про будь-які тривалі побічні реакції на терапію кофеїном у новонароджених з боку неврологічного розвитку, затримки збільшення маси тіла або серцево-судинної, травної чи ендокринної систем. Кофеїн не посилює церебральну гіпоксію та не обтяжує наслідки будь-яких уражень, але таку можливість не слід цілком виключати.

### Інші особливі групи пацієнтів

У післяреєстраційному дослідженні з безпеки на 506 недоношених немовлят, які отримували лікування препаратом Пейона, дані про безпеку були зібрані для 31 дуже недоношеного

немовляти з порушенням функції нирок/печінки. Побічні реакції виявилися частішими у цій підгрупі з порушенням роботи органів, ніж у інших дітей, які не мали порушень функціонування органів. Здебільшого повідомлялося про серцеві розлади (тахікардія, включаючи один окремий випадок аритмії).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Необхідно продовжувати вести моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу.

**Термін придатності.** 3 роки.

Після відкриття ампули – негайно використати лікарський засіб.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Розчин для інфузій та орального застосування, по 1 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, 2 контурні чарункові упаковки в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом, тільки в умовах стаціонару.

#### **Виробник.**

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ / Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

вул. Гонзагагассе 16/16, 1010 Відень, Австрія / Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austria.