

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.04.2016 № 393
Реєстраційне посвідчення
№ **UA/15097/01/01**

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.03.2018 № 450

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 N06BC01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Кофеїн структурно пов'язаний з метилксантинами теофіліном та теоброміном. Більшість його ефектів пов'язані з антагонізмом аденозинових рецепторів підтипів A₁ 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, включаючи:

- стимуляцію центрів дихання;
- збільшення хвилинного обсягу 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 подвійного 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 орально (через зонд для годування) вводилась щоденна підтримувальна доза 5 мг/кг протягом 10-12 днів. Протокол дозволяв "заходи порятунку" з відкритою 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 дня проти 1,2 дня при застосуванні плацебо, $p=0,005$); також відсоток пацієнтів, що не мали апное протягом 8 та більше днів, був вищим (22% для кофеїну проти 0% для плацебо).

У ході нещодавно проведеного багатоцентрового дослідження з плацебо-контролем ($n=2006$) було вивчено короткострокові та довгострокові (18-21 місяць) показники недоношених новонароджених, що 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, виходячи зі змін у вазі тіла, доза могла вводиться орально, у разі якщо пацієнт переносив повне ентеральне годування. У результаті терапії кофеїном відбувалося зниження показника бронхопульмонарної дисплазії [відносний ризик (95%CI) 0,63 (від 0,52 до 0,76)] та підвищення показників виживання без порушень неврологічного розвитку [відносний ризик (95%CI) 0,77 (від 0,64 до 0,93)].

Масштаб та напрямок впливу кофеїну на смертність та інвалідизацію коливалися залежно від ступеня респіраторної підтримки, якої потребували новонароджені при рандомізації, демонструючи більшу ефективність у новонароджених, що одержували підтримку [відносний ризик (95%CI) смертності та інвалідизації – див. таблицю нижче].

Смертність та інвалідизація у групі з респіраторною підтримкою на початок дослідження

Підгрупа	Відносний ризик (95% CI)
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 оральному введенні.

Всмоктування

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

Розподілення

Кофеїн швидко потрапляє у мозок після введення кофеїну цитрату. Концентрація кофеїну в спинно-мозковій рідині недоношених новонароджених приблизно дорівнює концентрації у плазмі. Середній об'єм розподілення (V_p) 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 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 розвиненою функцією печінки та/або нирок. У новонароджених немовлят кліренс кофеїну майже повністю відбувається за рахунок ниркового виведення. Середня тривалість напіввиведення ($t_{1/2}$) частки кофеїну, введеного у первинному стані з сечею (A_e) у немовлят обернено пропорційно пов'язані з гестаційним/постменструальним віком. У новонароджених $t_{1/2}$ становить приблизно 3 – 4 дні, а A_e становить приблизно 86% (протягом 6 днів). На дев'ятому місяці 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, враховуючи значний потенціал до акумуляції, вимагається зниження щоденної підтримувальної дози, при цьому розмір дози повинен визначатись виходячи із 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, що дозволяє припустити потребу у особливо обережному дозуванні для таких пацієнтів.

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 між кофеїном та теофіліном. Ці активні речовини не повинні використовуватися 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 індують CYP1A2. Однак метаболізм кофеїну у недоношених новонароджених немовлят є обмеженим у зв'язку з недостатньою зрілістю їх печінкової ферментної системи.

Незважаючи на обмеженість наявних даних про взаємодію кофеїну з іншими діючими речовинами у недоношених новонароджених немовлят, 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 H₂ антигістамінних рецепторів або інгібітори протонного насоса) теоретично підвищує ризик некротичних ентероколітів.

Одночасне введення кофеїну та доксапраму може посилити їх стимульовальну дію на серцево-судинну, дихальну та центральну нервову систему. Якщо ж показане одночасне застосування цих препаратів, необхідно вести уважний моніторинг серцевого ритму та артеріального тиску.

Особливості застосування.

Апноє

Апноє у недоношених новонароджених діагностується методом виключення. Інші причини апноє (наприклад, розлади центральної нервової системи, первинна легенева недостатність, анемія, сепсис, метаболічні розлади, серцево-судинні розлади, обструктивне апноє) повинні бути виключені або повинна бути проведена їх належна терапія до початку терапії кофеїну цитратом. Відсутність ефективності терапії кофеїном (за потреби, підтверджена показником рівня у плазмі) може свідчити про інші причини апноє.

Вживання кофеїну

У новонароджених дітей, чії матері споживали великий обсяг кофеїну до пологів, базова концентрація кофеїну в плазмі повинна бути визначена до початку терапії кофеїну цитратом, оскільки кофеїн проникає через плаценту до обміну речовин плода.

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

Теофілін

У новонароджених дітей, що раніше 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. Є повідомлення про напади при його передозуванні. З особливою обачністю необхідно застосовувати кофеїну цитрат для новонароджених, що мають розлади, пов'язані із епілептичними нападами.

Серцево-судинні реакції

У опублікованих дослідженнях було продемонстровано, що вживання кофеїну призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, викиду об'єму крові з лівого шлуночка серця і систологічного обсягу серця. Таким чином кофеїну цитрат необхідно застосовувати з обережністю для новонароджених, що страждають на захворювання серцево-судинної системи. Існує доказ того, що кофеїн викликає тахіаритмію у схильних до цього людей. У новонароджених це зазвичай просто синусова тахікардія. Якщо були якісь незвичайні порушення ритму на кардіотокографі (КТГ) до народження дитини, кофеїну цитрат слід вводити з обережністю.

Ниркова та печінкова недостатність

Недоношеним новонародженим немовлятам з порушенням функції нирок або печінки вводити кофеїну цитрат необхідно з обачністю. Задля уникнення токсикації у цієї категорії пацієнтів необхідно визначати дози 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 немовлята, а особливо ті, що одержують терапію кофеїну цитратом, повинні проходити уважний моніторинг на предмет розвитку некротичного ентероколіту.

Кофеїну цитрат слід застосовувати з обережністю для дітей, що страждають на гастроєзофагальний рефлюкс, 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

У дослідженнях на тваринах кофеїн у великих дозах продемонстрував ембріотоксичність та тератогенність. Такі ефекти не пов'язані з короткостроковим введенням у групі недоношених новонароджених.

Лактація

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

Матерям, які годують новонароджених дітей, що одержують терапію кофеїну цитратом, слід уникати вживання їжі, напоїв та лікарських засобів, що містять кофеїн.

У новонароджених дітей, чиї матері вживали велику кількість кофеїну до пологів, базова концентрація кофеїну в плазмі повинна бути визначена до початку лікування кофеїну цитратом.

Фертильність

Вплив на репродуктивну систему, що спостерігався у тварин, відсутній 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 призначається 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 шприцевого інфузомата 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 оральне 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 вказано у таблиці нижче із роз'ясненням співвідношення між обсягом введеного препарату та обсягом введеного кофеїну цитрату.

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

	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 оральне введення	Кожні 24 години*

* Початок 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 у розмірі 10 мг/кг із врахуванням акумуляційного потенціалу кофеїну, пов'язаного з його тривалим періодом напіввиведення у недоношених новонароджених та прогресивним підвищенням здатності метаболізувати кофеїн із збільшенням гестаційного віку. За наявності клінічних показань необхідно вести моніторинг рівня кофеїну в плазмі. У разі відсутності належного терапевтичного ефекту після введення повторної ударної або підтримувальної дози у розмірі 10 мг/кг/день діагноз апное у новонароджених може потребувати перегляду.

Коригування дози та моніторинг

Необхідно періодично контролювати концентрацію кофеїну в плазмі протягом лікування, а особливо, якщо не спостерігається покращення або з'явилися ознаки токсичності.

Також може бути необхідним скоригувати дозу відповідно до рішення лікаря, прийнятого на основі моніторингу концентрації кофеїну в плазмі за наявності факторів ризику, таких як:

- замалий гестаційний вік плода (менше 28 тижнів) та/або низька маса тіла (менше 1000 г), зокрема, при одержанні парентерального харчування;
- печінкова або ниркова недостатність;
- епілепсія;
- клінічно значима серцева недостатність;
- паралельне введення лікарських засобів, що впливають на метаболізм кофеїну;
- мати дитини вживає кофеїн у період грудного годування.

Рекомендується визначити базовий рівень кофеїну:

- у дітей, чия матір вживала велику кількість кофеїну до пологів;
- у дітей, котрі 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 акумуляції, може вимагатись 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 токсикацію.

Незважаючи на те, що терапевтичний рівень кофеїну в плазмі не визначено у літературних 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 50 мг/л.

Тривалість терапії

Оптимальну тривалість лікування не визначено. У результатах нещодавно проведеного багатоцентрового дослідження на недоношених новонароджених повідомлялось про тривалість терапії в 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 інші клінічні фактори. 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 дози 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

Безпечність кофеїну цитрату для пацієнтів з нирковою недостатністю не була доведена. За наявності ниркової недостатності акумуляційний 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 може вводиться методом внутрішньовенної інфузії або орально. 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 шприцевого інфузомата або іншого пристрою для контрольованих інфузій. Кофеїну цитрат може вводиться 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 літературних джерелах повідомлення про симптоми передозування кофеїну у недоношених новонароджених включають гіпоглікемію, 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 серед недоношених новонароджених відсутні.

Дії в разі передозування

У разі передозування кофеїну проводиться переважно симптоматична та підтримувальна терапія. Необхідно здійснювати моніторинг рівня калію і глюкози та вживати заходи для коригування гіпокаліємії та гіперглікемії. Дослідження показали, що рівень кофеїну в плазмі знижується після замінного переливання крові. Терапія судом може проводитись 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 на кофеїну цитрат. Описана дія включає стимуляцію центральної нервової системи, таку як дратівливість, збуджений стан, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, впливи на серцево-судинну систему, такі як тахікардія, гіпертензія та збільшення систологічного об'єму серця. Ці ефекти є дозозалежними та можуть вимагати вимірювання концентрації у плазмі та зниження дози.

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, виходячи з наявних даних).

Клас систем органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Сепсис	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості	Рідкісні
Розлади з боку метаболізму та харчування	Гіпоглікемія, гіперглікемія, затримка збільшення ваги, харчова непереносимість	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Дратівливість, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, збуджений стан, ушкодження мозку, судоми	Невідомо
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	Глухота	Невідомо
Розлади з боку серцево-судинної системи	Тахікардія, також пов'язана зі збільшенням викиду об'єму крові з лівого шлуночка і збільшенням систологічного 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 дітей. Є відомості 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 подвійному сліпому дослідженні з плацебо-контролем кофеїну цитрату з 85 недоношених новонароджених некротичні ентероколіти були діагностовані у сліпій фазі дослідження у 2-х дітей, що одержували активну терапію, у 1-ї 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 на предмет розвитку некротичних ентероколітів.

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

Кофеїн здатний пригнічувати синтез еритропоетину і відповідно знижувати вміст 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 ваги або серцево-судинної, травної чи ендокринної систем. Кофеїн не посилює церебральну гіпоксію та не обтяжує наслідки будь-яких ушкоджень, але таку можливість не слід цілком виключати.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Після відкриття ампули – негайно використати лікарський засіб.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С 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. Альфасігма С.п.А. / Alfasigma S.p.A.

К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ / Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Енріко Фермі, 1 – 65020 Аланно (провінція Пескара), Італія / Via Enrico Fermi, 1 – 65020 Alanno (PE), Italy.

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

Дата останнього перегляду.

06.03.2018