

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Peyona 20 mg/ml soluție perfuzabilă și soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține citrat de cafeină 20 mg (echivalent cu 10 mg cafeină).

Fiecare fiolă a 1 ml conține citrat de cafeină 20 mg (echivalent cu 10 mg cafeină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție orală.

Soluție apoasă limpede, incoloră, la pH=4,7.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul apneei primare la nou-născuții prematuri.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu citrat de cafeină trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia intensivă la nou-născuți. Tratamentul trebuie administrat numai într-o unitate de terapie intensivă pentru nou-născuți, care să aibă dotări adecvate pentru supravegherea și monitorizarea pacienților.

Doze

Regimul de dozare recomandat în cazul nou-născuților netratați anterior constă dintr-o doză de încărcare de 20 mg citrat de cafeină per kg, administrată printr-o perfuzie intravenoasă lentă cu durata de 30 de minute, utilizând o pompă de perfuzie cu seringă sau un alt dispozitiv de perfuzie controlată. După un interval de 24 de ore, pot fi administrate doze de întreținere de 5 mg per kg, prin perfuzii intravenoase lente cu durata de 10 minute, la fiecare 24 de ore. Alternativ, dozele de întreținere de 5 mg per kg pot fi administrate pe cale orală, de exemplu pe o sondă nazogastrică, la fiecare 24 de ore.

Doza de încărcare și dozele de întreținere recomandate pentru citratul de cafeină sunt furnizate în tabelul de mai jos, care precizează relația dintre volumele perfuzate și dozele de citrat de cafeină administrate. Doza de cafeină bază reprezintă jumătate din doza de citrat de cafeină (cantitatea de 20 mg de citrat de cafeină este echivalentă cu cantitatea de 10 mg de cafeină bază).

	Doza de citrat de cafeină (volum)	Doza de citrat de cafeină (mg/kg)	Calea de administrare	Frecvență
Doza de încărcare	1,0 ml/kg	20 mg/kg	Perfuzie intravenoasă (cu durata de 30 de minute)	O dată

Doza de întreținere *	0,25 ml/kg	5 mg/kg	Perfuzie intravenoasă (cu durata de 10 minute) sau cale orală	La fiecare 24 de ore*
-----------------------	------------	---------	---	-----------------------

* Cu începere la 24 de ore după administrarea dozei de încărcare

La nou-născuții prematuri cu un răspuns clinic insuficient la doza de încărcare recomandată, după 24 de ore poate fi administrată o a doua doză de încărcare de maxim 10-20 mg/kg.

Pot fi luate în considerare doze de întreținere mai mari de 10 mg/kg în cazul unui răspuns insuficient, ținând cont de posibilitatea acumulării cafeinei datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică la nou-născuții prematuri și capacitatea crescută progresiv de metabolizare a cafeinei în raport cu vârsta postmenstruală (vezi pct. 5.2). În cazul în care se recomandă din punct de vedere clinic, concentrațiile plasmatice de cafeină trebuie monitorizate. Poate fi necesară reevaluarea diagnosticului de apnee de prematuritate dacă pacienții nu răspund adecvat la o a doua doză de încărcare sau la o doză de întreținere de 10 mg/kg și zi (vezi pct. 4.4).

Ajustarea și monitorizarea dozelor

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale cafeinei poate fi necesară, în mod periodic, pe toată durata tratamentului, în caz de răspuns clinic incomplet sau semne de toxicitate.

În plus, poate fi necesară ajustarea dozelor în conformitate cu aprecierea clinică, după monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale cafeinei, în situații care implică un anumit grad de risc, cum sunt:

- nou-născuți cu grad foarte mare de prematuritate (vârsta gestațională < 28 de săptămâni și/sau greutatea corporală < 1.000 g), mai ales dacă sunt hrăniți parenteral;
- nou-născuți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 4.4 și 5.2);
- nou-născuți cu tulburări convulsive;
- nou-născuți cu boală cardiacă cunoscută și semnificativă din punct de vedere clinic;
- nou-născuți tratați concomitent cu medicamente cunoscute pentru capacitatea lor de a influența metabolismul cafeinei (vezi pct. 4.5);
- nou-născuți ai căror mame consumă cafeină în perioada alăptării.

Se recomandă măsurarea concentrațiilor inițiale ale cafeinei la:

- nou-născuții ale căror mame ar fi putut ingera cantități mari de cafeină înainte de naștere (vezi pct. 4.4);
- nou-născuții care au fost tratați anterior cu teofilină, care este metabolizată la cafeină.

Cafeina are un timp de înjumătățire prelungit la nou-născuții prematuri și prezintă un potențial de acumulare care poate face necesară monitorizarea copiilor tratați pe o perioadă mai lungă de timp (vezi pct. 5.2).

Mostrele de sânge destinate monitorizării trebuie prelevate chiar înainte de următoarea doză în cazul eșecului terapeutic și la 2 până la 4 ore după doza anterioară în cazul în care se suspectează prezența toxicității.

Deși în literatura de specialitate nu se specifică un interval terapeutic pentru concentrația plasmatică a cafeinei, în cadrul studiilor clinice, concentrațiile de cafeină care se asociază beneficiului clinic s-au situat între 8 și 30 mg/ml, fără a apărea în mod normal probleme de siguranță la valori ale concentrației plasmatice sub 50 mg/l.

Durata tratamentului

Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită. În cadrul unui studiu recent, multicentric, de mari dimensiuni, la nou-născuți prematuri, a fost raportată o valoare mediană a duratei tratamentului de 37 de zile.

În practica clinică, tratamentul este, de obicei, continuat până când nou-născutul atinge vârsta post-menstruală de 37 de săptămâni, după care apneea de prematuritate se rezolvă, de obicei, în mod spontan. Totuși, în cazuri individuale, această limită poate fi revizuită pe baza aprecierii clinice, în funcție de răspunsul la tratament, continuarea prezenței episoadelor de apnee în ciuda tratamentului sau alte considerații clinice. Se recomandă încetarea administrării citratului de cafeină atunci când pacientul prezintă o perioadă de 5-7 zile fără nicio criză semnificativă de apnee. Dacă pacientul are apnee recurentă, poate fi reluată administrarea citratului de cafeină fie cu doza de întreținere, fie cu jumătate din doza de încărcare, în funcție de intervalul de timp scurs de la oprirea administrării citratului de cafeină și recurența apneei.

Datorită eliminării lente a cafeinei la această grupă de pacienți, nu este nevoie de o reducere treptată a dozei la încetarea tratamentului.

Deoarece există un risc de recurență a apneei după încetarea tratamentului cu citrat de cafeină, trebuie continuată monitorizarea pacientului timp de aproximativ o săptămână.

Insuficiența hepatică și renală

Experiența în cazul pacienților cu insuficiență renală și hepatică este limitată. Într-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață, frecvența reacțiilor adverse la un număr scăzut de nou-născuți prematur cu vârstă foarte mică, cu insuficiență renală/hepatică, a părut cu o frecvență mai mare comparativ cu nou-născuții prematur fără insuficiență organică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În prezența insuficienței renale, potențialul de acumulare este crescut. Este necesară o reducere a dozei zilnice de întreținere de citrat de cafeină, precum și de ajustarea dozei în funcție de rezultatele măsurătorilor concentrațiilor plasmaticice ale cafeinei.

La nou-născuții cu grad foarte mare de prematuritate, clearance-ul cafeinei nu depinde de funcția hepatică. Metabolizarea hepatică a cafeinei se dezvoltă progresiv în săptămânile de după naștere astfel încât, la nou-născuții mai în vârstă, prezența unei boli hepatice poate indica necesitatea monitorizării concentrațiilor plasmaticice ale cafeinei și poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Citratul de cafeină poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă și pe cale orală. Medicamentul nu trebuie administrat prin injecție intramusculară, subcutanată, intratecală sau intraperitoneală.

Administrarea pe cale intravenoasă a citratului de cafeină trebuie să se facă numai prin perfuzie intravenoasă controlată, utilizând o pompă de perfuzie cu seringă sau un alt dispozitiv de perfuzie controlată. Citratul de cafeină poate fi utilizat fie nediluat, fie diluat în soluții perfuzabile sterile cum sunt glucoza 50 mg/ml (5%), clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau gluconatul de calciu 100 mg/ml (10%), imediat după extragerea din fiolă (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Apneea

Apneea de prematuritate reprezintă un diagnostic de excludere. Celelalte cauze de apnee (de exemplu, tulburări ale sistemului nervos central, boală pulmonară primară, anemie, sepsis, tulburări metabolice, anomalii cardiovasculare sau apnee obstructivă) trebuie excluse sau tratate în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină. Lipsa răspunsului la tratamentul cu cafeină (confirmat, dacă este necesar, prin măsurarea concentrațiilor plasmatiche) poate indica o altă cauză a apneei.

Consumul de cafeină

La nou-născuții din mame care au consumat cantități mari de cafeină înainte de naștere, trebuie măsurate concentrațiile plasmatiche inițiale ale cafeinei înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină, întrucât cafeina traversează cu ușurință bariera fetoplacentară, trecând în circulația fetală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Mamele care alăptează nou-născuți tratați cu citrat de cafeină nu trebuie să consume alimente și băuturi care conțin cafeină, nici să folosească medicamente care conțin cafeină (vezi pct. 4.6), întrucât cafeina se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.2).

Teofilina

La nou-născuții tratați anterior cu teofilină, trebuie măsurate concentrațiile plasmatiche inițiale ale cafeinei înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină, întrucât nou-născuții prematuri metabolizează teofilina la cafeină.

Crize convulsive

Cafeina este un stimulant al sistemului nervos central și au fost raportate cazuri de crize convulsive în urma supradozajului cu cafeină. Trebuie manifestată o atitudine deosebit de precaută în cazul utilizării citratului de cafeină la nou-născuții care prezintă tulburări manifestate prin crize convulsive.

Reacții cardiovasculare

În studiile publicate, cafeina a fost indicată ca generând o creștere a frecvenței cardiace, a debitului ventriculului stâng și a volumului bătaie. Prin urmare, citratul de cafeină trebuie utilizat cu precauție la nou-născuții cu boli cardiovasculare cunoscute. Există dovezi conform cărora cafeina determină tahiaritmie la persoanele sensibile. În cazul nou-născuților, aceasta se traduce, de obicei, printr-o simplă tahicardie sinusală. Dacă vreunul din traseele de cardiocardiografie (CTG) au înregistrat tulburări de ritm neobișnuite înainte de nașterea copilului, administrarea citratului de cafeină trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiență renală și hepatică

Citratul de cafeină trebuie administrat cu precauție la nou-născuții prematuri cu funcție renală sau hepatică afectată. Într-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață, frecvența reacțiilor adverse la un număr scăzut de nou-născuți prematur cu vârstă foarte mică, cu insuficiență renală/ hepatică, a părut cu o frecvență mai mare comparativ cu nou-născuții prematur fără insuficiență organică (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Dozele trebuie ajustate în funcție de rezultatele monitorizării concentrațiilor plasmatiche ale cafeinei, pentru a evita instalarea toxicității la această grupă de pacienți.

Enterocolita necrozantă

Enterocolita necrozantă reprezintă o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la nou-născuții prematuri. Există rapoarte care sugerează o posibilă asociere dintre utilizarea metilxantinelor și dezvoltarea enterocolitei necrozante. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauzală între utilizarea cafeinei sau altor metilxantine și

enterocolita necrozantă. La fel ca toți nou născuții înainte de termen, și cei tratați cu citrat de cafeină trebuie monitorizați din punctul de vedere al enterocolitei necrozante (vezi pct. 4.8).

Citratul de cafeină trebuie utilizat cu precauție la copiii care suferă de reflux gastro-esofagian, întrucât tratamentul poate exacerba această afecțiune.

Citratul de cafeină determină o accelerare generală a metabolismului, ceea ce poate conduce la sporirea cerințelor energetice și nutritive pe durata tratamentului.

Diureza și pierderea de electroliți indusă de către cafeină poate face necesară corectarea tulburărilor de lichide și electroliți apărute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La nou-născuții prematuri apare inter-conversia între cafeină și teofilină. Aceste substanțe active nu trebuie utilizate în mod concomitent.

Enzima 1A2 a citocromului P450 (CYP1A2) reprezintă enzima majoră implicată în metabolizarea cafeinei la om. Prin urmare, cafeina prezintă potențial de interacțiune cu substanțele care reprezintă un substrat al CYP1A2, care inhibă activitatea CYP1A2 sau care induc activitatea CYP1A2. Totuși, metabolizarea cafeinei la nou-născuții prematuri este limitată din cauza imaturității sistemelor enzimice hepatice ale acestora.

Deși există puține date disponibile cu privire la interacțiunile cafeinei cu alte substanțe active la nou-născuții prematuri, este posibil să fie necesare doze mai mici de citrat de cafeină în cazul administrării concomitente de substanțe active despre care s-a raportat că scad eliminarea cafeinei la adulți (de exemplu, cimetidină și ketoconazol) și doze mai mari de citrat de cafeină în cazul administrării concomitente de substanțe active care cresc eliminarea cafeinei (de exemplu, fenobarbital și fenitoin). Atunci când există dubii privind posibilele interacțiuni, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale cafeinei.

Întrucât proliferarea excesivă a bacteriilor în intestin este asociată cu dezvoltarea enterocolitei necrozante, administrarea concomitentă a citratului de cafeină cu medicamente care inhibă secreția acidă gastrică (antihistaminici blocați ai receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni) poate, teoretic, să crească riscul de enterocolită necrozantă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Utilizarea concomitentă a cafeinei și doxapramului poate potența efectele lor stimulative asupra sistemului cardio-respirator și sistemului nervos central. Dacă este indicată această utilizare concomitentă, ritmul cardiac și tensiunea arterială trebuie monitorizate cu atenție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În studiile la animale, cafeina în doze mari s-a dovedit a fi embriotoxică și teratogenă. Aceste efecte nu sunt relevante din punctul de vedere al administrării pe termen scurt, la nou-născuții prematuri (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Cafeina se excretă în laptele uman și trece cu ușurință bariera fetoplacentară, în circulația fetală (vezi pct. 5.2).

Mamele care alăptează nou-născuți tratați cu citrat de cafeină nu trebuie să consume alimente și băuturi care conțin cafeină, nici să folosească medicamente care conțin cafeină.

La nou-născuții din mame care au consumat cantități mari de cafeină înainte de naștere, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice inițiale ale cafeinei înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea

Efectele asupra funcției reproductive, observate la animale, nu sunt relevante pentru indicația sa la nou-născuții prematuri (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele cunoscute de farmacologie și toxicologie pentru cafeină și alte metilxantine prefigurează reacțiile adverse probabile ale citratului de cafeină. Efectele descrise includ stimularea sistemului nervos central (SNC), manifestată prin convulsii, iritabilitate, agitație și neastâmpăr, efecte cardiace cum sunt tahicardia, aritmia, hipertensiunea arterială și creșterea volumului sistolic, tulburări metabolice și de nutriție, cum ar fi hiperglicemia. Aceste efecte sunt dependente de doză și pot necesita măsurarea concentrațiilor plasmatice și reducerea dozei.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în literatura de specialitate, publicată pe termen scurt și pe termen lung și obținute dintr-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață, care pot fi asociate cu citratul de cafeină, sunt enumerate mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu utilizarea termenilor agreeți (MedDRA).

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
<i>Infecții și infestări</i>	Sepsis	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacție de hipersensibilizare	Rare
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hiperglicemie	Frecvente
	Hipoglicemie, inhibarea creșterii, intoleranță alimentară	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Convulsii	Cu frecvență necunoscută
	Iritabilitate, neastâmpăr, agitație, leziuni cerebrale	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Surditate	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări cardiace</i>	Tahicardie	Frecvente
	Aritmie	Cu frecvență necunoscută
	Creșterea debitului ventriculului stâng și a volumului bătaie	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Regurgitare, creșterea	Cu frecvență necunoscută

	aspiratului gastric, enterocolită necrozantă	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Flebită la locul administrării perfuziei, inflamație la locul administrării perfuziei	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșterea debitului urinar, creșterea eliminării urinare a sodiului și calciului, scăderea hemoglobinei, scăderea tiroxinei	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selecte

Enterocolita necrozantă reprezintă o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la nou-născuții prematuri. Există rapoarte care sugerează o posibilă asociere dintre utilizarea metilxantinelor și dezvoltarea enterocolitei necrozante. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauzală între utilizarea cafeinei sau altor metilxantine și enterocolita necrozantă.

În cadrul unui studiu dublu-orb, controlat față de placebo, cu citrat de cafeină, efectuat la 85 de nou-născuți prematuri (vezi pct. 5.1), enterocolita necrozantă a fost diagnosticată în faza de regim orb a studiului la doi nou-născuți aflați pe tratament activ și la unul tratat cu placebo, precum și la trei nou-născuți tratați cu cafeină în faza de regim deschis a studiului. Trei dintre nou-născuții care au dezvoltat enterocolită necrozantă în cursul studiului au decedat. Un studiu multicentric de dimensiuni mari (n = 2006), care a investigat rezultatul pe termen lung al tratării nou-născuților prematuri cu citrat de cafeină (vezi pct. 5.1), nu a indicat o frecvență crescută a cazurilor de enterocolită necrozantă în grupul tratat cu cafeină față de cel tratat cu placebo. Le fel ca toți copiii născuți înainte de termen, și cei tratați cu citrat de cafeină trebuie monitorizați din punctul de vedere al enterocolitei necrozante (vezi pct. 4.4).

Leziunile cerebrale, convulsiile și surditatea au fost observate, dar au fost mai frecvente în grupul la care s-a administrat placebo.

Cafeina poate inhiba sinteza eritropoietinei și, în acest fel, poate scădea concentrația hemoglobinei în cazul unui tratament prelungit. La începerea tratamentului la sugari, au fost înregistrate scăderi tranzitorii ale tiroxinei (T4), dar ele nu se mențin pe măsură ce tratamentul este continuat.

Datele disponibile nu indică reacții adverse pe termen lung în cazul tratamentului cu cafeină la nou-născuți, din punct de vedere al dezvoltării neurologice, inhibării creșterii sau efectelor asupra sistemelor cardiovascular, gastrointestinal sau endocrin. Cafeina nu pare să agraveze hipoxia cerebrală sau să exacerbeze leziunile rezultate, deși această posibilitate nu poate fi exclusă.

Alte grupe speciale de pacienți

Într-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață la 506 nou-născuți prematur tratați cu Peyona, au fost colectate date de siguranță de la 31 de nou-născuți prematur cu vârstă foarte mică, cu insuficiență renală/ hepatică. Reacțiile adverse au părut mai frecvente la acest subgrup cu insuficiență organică, în comparație cu alți nou-născuți prematur observați, fără insuficiență organică. Au fost raportate cu preponderență tulburări cardiace (tahicardie, inclusiv un singur caz de aritmie).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice

reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md

4.9 Supradozaj

Conform datelor publicate, în urma supradozajului, concentrațiile plasmatice de cafeină s-au situat, aproximativ, între 50 mg/l și 350 mg/l.

Simptome

Semnele și simptomele raportate în literatura de specialitate ca urmare a supradozajului cu cafeină la nou-născuții prematuri includ hiperglicemia, hipokaliemia, fin tremor al extremităților, agitație, hipertonie, opistotonus, mișcări tonico-clonice, crize convulsive, tahipnee, tahicardie, vărsături, iritație gastrică, hemoragie gastro-intestinală, pirexie, neastâmpăr, creșterea ureei sanguine și a numărului de leucocite, mișcări fără un scop aparent ale maxilarului și buzelor. A fost raportat un caz de supradozaj cu cafeină, complicat cu apariția unei hemoragii intraventriculare și sechele neurologice pe termen lung. Nu a fost raportat niciun caz de deces asociat cu supradozajul cu cafeină la nou-născuții prematuri.

Tratament

Tratamentul supradozajului cu cafeină este, în principal simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de potasiu și glucoză, iar hipokaliemia și hiperglicemia trebuie corectate. S-a constatat scăderea concentrațiilor plasmatice ale cafeinei în urma transfuziei de schimb. Convulsiile pot fi tratate prin administrarea intravenoasă de anticonvulsivante (diazepam sau un barbituric cum sunt pentobarbitalul sodic sau fenobarbitalul).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psihoanaleptice, derivați xantinici; *codul ATC:* N06BC01.

Mecanism de acțiune

Cafeina este înrudită structural cu teofilina și teobromina, din clasa metilxantinelor. Majoritatea efectelor sale au fost atribuite antagonizării receptorilor adenozinici, atât din subtipul A₁ cât și din subtipul A_{2A}, demonstrate prin testarea legării de receptori și observate la concentrații aproximativ egale cu cele obținute în scop terapeutic, în această indicație.

Efecte farmacodinamice

Principala acțiune a cafeinei este cea de stimulare a SNC. Aceasta este baza efectului cafeinei în apneea de prematuritate, pentru care au fost propuse mai multe ipoteze privind mecanismul de acțiune, incluzând: (1) stimularea centrului respirator, (2) creșterea volumului respirator curent, (3) scăderea pragului de hipercapnie, (4) creșterea răspunsului la hipercapnie, (5) creșterea tonusului musculaturii scheletice, (6) scăderea oboselii diafragmatice, (7) creșterea ratei metabolice și (8) creșterea consumului de oxigen.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea clinică a citratului de cafeină a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat citratul de cafeină cu placebo și care a înrolat 85 de nou născuți prematur (vârsta gestațională între 28 și <33 de săptămâni) cu apnee de prematuritate. Nou născuții au fost tratați cu o doză de încărcare de 20 mg/kg de citrat de cafeină, pe cale intravenoasă. După aceea, a fost

administrată o doză zilnică de întreținere de 5 mg/kg de citrat de cafeină, fie pe cale intravenoasă fie pe cale orală (prin intermediul unei sonde de hrănire) timp de 10-12 zile. Protocolul a permis intervenția în condiții de criză prin tratament cu citrat de cafeină în regim deschis, dacă apneea nu era controlată. În acest caz, nou născuților li s-a administrat o a doua doză de încărcare de 20 mg/kg de citrat de cafeină după ziua de tratament 1 și înainte de ziua de tratament 8.

Numărul de zile în care nu s-a înregistrat niciun episod de apnee a fost mai mare în grupul tratat cu citrat de cafeină (3,0 zile, față de 1,2 zile în grupul tratat cu placebo; $p=0,005$); de asemenea, în grupul tratat cu citrat de cafeină procentul pacienților care nu au înregistrat niciun episod de apnee timp de ≥ 8 zile a fost mai mare (cafeină 22% față de placebo 0%).

Un studiu recent, controlat față de placebo, multicentric, de mari dimensiuni ($n = 2006$), a investigat rezultatele pe termen scurt și pe termen lung (18-21 luni) la nou născuți prematur, tratați cu citrat de cafeină. Copiii randomizați la citrat de cafeină li s-a administrat intravenos o doză de încărcare de 20 mg/kg, urmată de o doză zilnică de întreținere de 5 mg/kg. Dacă apneea a persistat, doza zilnică de întreținere a putut fi crescută la maxim 10 mg/kg de citrat de cafeină. Dozele de întreținere au fost ajustate săptămânal în funcție de modificările survenite în greutatea corporală și au putut fi administrate pe cale orală după ce copilul a început să tolereze alimentația exclusiv enterală. Tratamentul cu cafeină a redus incidența displaziei bronhopulmonare [risc relativ (IÎ 95%) 0,63 (0,52 la 0-76)] și a îmbunătățit rata de supraviețuire fără afectarea dezvoltării neurologice [risc relativ (IÎ 95%) 0,77 (0,64 la 0,93)].

Amploarea și direcția efectului cafeinei asupra ratei de deces și invaliditate au diferit în funcție de gradul de susținere respiratorie necesară în momentul randomizării, indicând existența unui beneficiu mai mare pentru copiii care au beneficiat de susținere [risc relativ (IÎ 95%) pentru deces și invaliditate, vezi tabelul de mai jos].

Indicii pentru deces și invaliditate în funcție de subgrupul de susținere respiratorie acordată la momentul intrării în studiu

Subgrupuri	Risc relativ (IÎ 95%)
Nicio susținere	1,32 (0,81 la 2,14)
Fără susținere prin mijloace invazive	0,73 (0,52 la 1,03)
Tub endotraheal	0,73 (0,57 la 0,94)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Citratul de cafeină se disociază rapid în soluție apoasă. Componenta citrat este metabolizată rapid după perfuzare sau ingerare.

Absorbție

Instalarea acțiunii cafeinei din citratul de cafeină are loc la câteva minute după începerea perfuziei. După administrarea orală a 10 mg de cafeină bază/kg la nou-născuții prematuri, valoarea maximă a concentrației plasmatice a cafeinei (C_{max}) s-a situat între 6 și 10 mg/l, iar valoarea medie a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) s-a situat între 30 de minute și 2 ore. Gradul de absorbție nu este afectat de formula de alimentație, în schimb t_{max} ar putea fi prelungit.

Distribuție

Cafeina se distribuie rapid la nivelul creierului în urma administrării citratului de cafeină. Concentrațiile de cafeină în lichidul cefalorahidian al nou-născuților prematuri sunt aproximativ egale cu cele plasmatice constatate la aceștia. Volumul mediu de distribuție (V_d) al cafeinei la copii (0,8-0,9 l/kg) este puțin mai mare decât la adulți (0,6 l/kg). Nu sunt disponibile date privind legarea pe proteinele plasmatice la nou-

născuți sau la copii. La adulți, valoarea medie raportată a proporției de legare pe proteine plasmatică, *in-vitro*, este de 36%.

Cafeina traversează cu ușurință bariera feto-placentară, trecând în circulația fetală, și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Metabolizarea cafeinei la nou-născuții prematuri este foarte limitată din cauza imaturității sistemelor enzimatice hepatice ale acestora, majoritatea substanțelor active fiind eliminate prin urină. Enzima 1A2 a citocromului hepatic P450 (CYP1A2) este implicată în metabolizarea cafeinei la persoanele mai în vârstă.

La nou-născuții prematuri a fost raportată inter-conversia între cafeină și teofilină; concentrațiile cafeinei sunt de aproximativ 25% din cele ale teofilinei după administrarea de teofilină, și este de așteptat ca aproximativ 3-8% din cantitatea de cafeină administrată să fie convertită la teofilină.

Eliminare

La nou născuții cu vârstă mică eliminarea cafeinei se face mult mai lent decât la adulți, din cauza imaturității funcției hepatice și/sau renale. La nou-născuți, eliminarea cafeinei este obținută aproape în întregime prin excreție renală. La copiii, timpul mediu de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) și fracția excretată în urină în formă nemodificată (A_e) pentru cafeină sunt invers proporționale cu vârsta gestațională/post-menstruală. La nou-născuți, valoarea $t_{1/2}$ este de aproximativ 3-4 zile iar valoarea A_e este de aproximativ 86% (în decurs de 6 zile). Începând cu vârsta de 9 luni, metabolizarea cafeinei se apropie de nivelul constatat la adulți ($t_{1/2} = 5$ ore și $A_e = 1\%$).

Nu au fost efectuate studii care să examineze datele de farmacocinetică ale cafeinei la nou-născuții cu insuficiență hepatică sau renală.

În prezența unei insuficiențe renale semnificative, având în vedere potențialul de acumulare crescut, este necesară utilizarea unei doze de întreținere zilnice mai mici și ajustarea dozei în funcție de rezultatele măsurărilor concentrației cafeinei în sânge. La nou născuții prematuri cu hepatită colestatică a fost constatat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit al cafeinei, însoțit de creșterea concentrațiilor plasmatică peste limita variațiilor normale, sugerând necesitatea adoptării unei atitudini deosebit de precaute la stabilirea dozei pentru acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc major pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate de cafeină. Cu toate acestea, dozele mari au indus apariția convulsiilor la rozătoare. La doze terapeutice au fost induse anumite schimbări comportamentale la șobolanii nou-născuți, cel mai probabil ca o consecință a creșterii gradului de exprimare a receptorilor adenozinei, efect care a persistat în viața adultă. S-a constatat că nu există efecte mutagene sau oncogene provocate de cafeină. Potențialul teratogen și efectele asupra performanței funcției de reproducere observate la animale nu sunt relevante din punctul de vedere al indicației terapeutice la nou născuții prematur.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat

Citrat de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat concomitent, prin aceeași linie intravenoasă, cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioadă de valabilitate

36 luni.

După deschiderea fiolei, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Compatibilitatea fizică și chimică a soluției diluate a fost demonstrată pentru un interval de timp de 24 de ore, la 25°C și la 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, în cazul administrării în soluții perfuzabile, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluarea prin tehnici aseptice.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă de tip I, transparentă a 1 ml.

Cutie cu 10 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectată cu strictețe tehnica aseptică pe toată durata manipulării medicamentului, întrucât acesta nu conține conservanți.

Peyona trebuie să fie inspectat vizual, înainte de administrare, pentru detectarea prezenței de particule sau modificări de culoare. Fiolele care conțin soluție cu modificări de culoare sau particule vizibile trebuie eliminate.

Peyona poate fi utilizat fie nediluat, fie diluat în soluții perfuzabile sterile cum sunt glucoza 50 mg/ml (5%), clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau gluconatul de calciu 100 mg/ml (10%), imediat după retragerea din fiolă.

Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Soluțiile nediluate sau diluate cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea prezenței de particule sau modificări de culoare. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă modificări de culoare sau particule străine.

Pentru utilizare unică. Orice cantitate rămasă nefolosită în fiolă trebuie eliminată. Cantitățile rămase nu se vor păstra în vederea unei administrări ulterioare.

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Gonzagagasse 16/16

1010 Wien

Austria

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

23031

9. DATA AUTORIZĂRII

21.11.2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>