

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Peyona 20 mg/ml šķīdums infūzijām un šķīdums iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 20 mg kofeīna citrāta (ekvivalents 10 mg kofeīna).

Katra 1 ml ampula satur 20 mg kofeīna citrāta (ekvivalents 10 mg kofeīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, bezkrāsains, ūdens šķīdums ar pH=4,7.

## 4. KLĪNISKIE DATI

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Primāras apnojas ārstēšanai priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar kofeīna citrātu jāuzsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze jaundzimušo intensīvajā terapijā. Terapiju drīkst lietot vienīgi jaundzimušo intensīvās terapijas blokā, kurā pieejams atbilstošs aprīkojums pacienta uzraudzībai un novērošanai.

Ieteicamais devu režīms iepriekš neārstētiem zīdaiņiem ir 20 mg kofeīna citrāta uz kg ķermeņa svara piesātinājuma deva, kuru ievada lēnas intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot infūzijas sūkni-šļirci vai citu tilpumu mērošu infūzijas ierīci. Pēc 24 stundu pārtraukuma var ievadīt uzturošo devu 5 mg uz kg ķermeņa svara lēnas, 10 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 24 stundām. Alternatīvi uzturošo devu 5 mg uz kg ķermeņa svara var ievadīt perorāli, piemēram, izmantojot ik pēc 24 stundām nazogastrālu caurulīti.

Ieteicamā kofeīna citrāta piesātinājuma deva un uzturošās devas ir norādītas turpmāk ievietotajā tabulā, lai kļūtu skaidra injicējamā tilpuma un ievadāmo devu, kas izteiktas kofeīna citrāta veidā, attiecība.

Devu, kas izteikta kofeīna bāzes veidā, ir viena puse no devas, kas izteikta kofeīna citrāta veidā (20 mg kofeīna citrāta ir ekvivalenti 10 mg kofeīna bāzes veidā).

|                    | Kofeīna citrāta deva (tilpums) | Kofeīna citrāta deva (mg/kg ķermeņa svara) | Ievadīšanas veids  | Biežums            |
|--------------------|--------------------------------|--|--|--------------------|
| Piesātinājuma deva | 1,0 ml/kg ķermeņa svara        | 20 mg/kg ķermeņa svara                     | Intravenoza infūzija (30 minūšu laikā)                       | Vienreiz           |
| Uzturošā deva*     | 0,25 ml/kg ķermeņa svara       | 5 mg/kg ķermeņa svara                      | Intravenoza infūzija (10 minūšu laikā), vai ievadot perorāli | Ik pēc 24 stundām* |

\* Sākot ar 24 stundām pēc piesātinājuma devas ievadīšanas

Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem neatbilstošas klīniskas atbildes reakcijas gadījumā uz ieteicamo piesātinājuma devu pēc 24 stundām var ievadīt otru piesātinājuma devu maksimāli 10-20 mg/kg.

Lielāku uzturošo devu 10 mg/kg ķermeņa svara ievadīšanu var apsvērt neatbilstošas atbildes reakcijas gadījumā, ņemot vērā kofeīna iespējamo uzkrāšanos dēļ tā ilgā pussabrukšanas perioda, lietojot priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kā arī progresīvi pieaugošo kofeīna metabolizācijas spēju attiecībā uz perinatālo vecumu, kuru nosaka no datuma kopš mātes pēdējās menstruācijas pirmās dienas, kam pieskaitīts posms pēc dzemdībām (skatīt apakšpunktu 5.2). Ja ir klīniska indikācija, jāveic kofeīna koncentrācijas noteikšana plazmā. Vēlreiz jāizvērtē priekšlaicīgi dzimušo apnojas diagnoze, ja pacientam nerodas adekvāta atbildes reakcija uz otro piesātinājuma devu 10 mg/kg ķermeņa svara (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietojojot intravenozi, kofeīna citrāts jāievada kontrolētas intravenozas infūzijas veidā, vienīgi izmantojot infūzijas sūkni-šļirci vai citu tīlpumu mērošu infūzijas ierīci. Kofeīna citrātu var lietot neatšķaidītu vai atšķaidītu ar steriliem infūzijas šķīdumiem, piemēram, ar glikozes šķīdumu 50 mg/ml (5%) vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, kā arī kalcija glukonātu 100 mg/ml (10%) uzreiz pēc ievilkšanas no ampulas (skatīt apakšpunktu 6.6).

Vairumam priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu nav nepieciešams veikt ikdienas kofeīna koncentrācijas novērošanu plazmā. Tomēr periodiski var būt nepieciešams veikt kofeīna koncentrācijas novērošanu visā ārstēšanas laikā gadījumos, kad klīniskā atbildes reakcija nav pilnīga vai tiek konstatētas toksicitātes pazīmes.

Vēl bez tam pēc standarta kofeīna koncentrācijas novērošanas plazmā var būt nepieciešama devu pielāgošana atbilstoši medicīniskam novērtējuma riska situācijās, piemēram:

- ievērojami priekšlaicīgi dzimuši zīdaiņi (gestācijas vecums < 28 nedēļām un/vai ķermeņa svars < 1000 g), it īpaši saņemot parenterālu barošanu;
- zīdaiņi ar aknu un nieru darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2);
- zīdaiņi, kuriem ir krampji;
- zīdaiņi ar zināmu un klīniski nopietnu sirds slimību;
- zīdaiņi, kas vienlaicīgi saņem zāles, kuras kavē kofeīna metabolismu) skatīt sadaļu 4.5);
- zīdaiņi, kuru mātes lieto kofeīnu, barojot bērnu ar krūti.

Ir ieteicams noteikt kofeīna koncentrācijas bāzlinijas rādītājus:

- zīdaiņiem, kuru mātes lietojušas kofeīnu lielā daudzumā pirms dzemdībām (skatīt sadaļu 4.4);
- zīdaiņiem, kuri iepriekš ārstēti ar teofilīnu, kura metabolizācijas rezultātā veidojas kofeīns.

Kofeīnam ir pagarināts pussabrukšanas periods, lietojot priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kā arī ir iespējama tā uzkrāšanās, tādēļ var būt nepieciešama to zīdaiņu novērošana, kuri ārstēti ilgstoši (skatīt apakšpunktu 5.2).

Asins paraugi novērošanai jāņem tieši pirms nākamās devas ievadīšanas terapeitiski neveiksmīgas atbildes reakcijas gadījumā un 2 līdz 4 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas, kad ir aizdomas par toksicitāti.

Lai gan kofeīna terapeitiskā koncentrācija plazmā nav norādīta literatūrā, ar klīnisku ieguvumu saistītos pētījumos kofeīna koncentrācija svārstījās no 8 līdz 30 mg/l, un parasti neradās bažas par lietošanas drošību, kad koncentrācija plazmā bija mazāka par 50 mg/l.

Kofeīna citrātu var ievadīt intravenozas infūzijas veidā vai perorāli. Izstrādājumu nedrīkst ievadīt intramuskulāras, subkutānas, intratekālās vai intraperitoneālas injekcijas veidā.

### Ārstēšanas ilgums

Optimālais ārstēšanas ilgums nav noteikts. Vidējais ārstēšanas ilgums, par kuru saņemti ziņojumi pēc nesekmīgas plaša daudzcentru pētījuma priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, bija 37 dienas.

Klīniskajā praksē ārstēšanu parasti turpina, līdz zīdāinis sasniedzis 37 nedēļu vecumu, perinatālo vecumu nosakot no datuma kopš mātes pēdējās menstruācijas pirmās dienas, kam pieskaitīts posms pēc dzemdībām, kad priekšlaicīgi dzimuša zīdaiņa apnoja parasti izbeidzas spontāni. Tomēr šo robežrādītāju var nākties pārskatīt atbilstoši klīniskajam novērtējumam katrā individuālā gadījumā atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu, apnojas epizožu turpināšanās, neskatoties uz veikto

ārstēšanu, vai citiem klīniskiem apsvērumiem. Ir ieteicams pārtraukt kofeīna citrāta ievadīšanu, ja pacientam 5-7 dienas nav novērotas nopietnas apnojas lēkmes.

Ja pacientam ir apnojas recidīvs, kofeīna citrāta ievadīšanu var atsākt no jauna, vai nu ievadot uzturošo devu, vai pusi piesātinājuma devas, atkarībā no laika, kas pagājis kopš kofeīna citrāta ievadīšanas pārtraukšanas līdz apnojas recidīva rašanās brīdim.

Tā kā šajā pacientu grupā kofeīna eliminācija notiek lēni, nav nepieciešama pakāpeniska devas samazināšana, pārtraucot ārstēšanu.

Tā kā pastāv atkārtotas apnojas rašanās risks pēc kofeīna citrāta lietošanas pārtraukšanas, pacienta novērošana jāturpina vēl apmēram vienu nedēļu.

#### Pacienti ar aknu vai nieru darbības traucējumiem

Kofeīna citrāta lietošanas drošība pacientiem ar nieru mazspēju nav noteikta. Nieru darbības traucējumu gadījumā pastāv lielāka uzkrāšanās iespēja. Nepieciešams izmantot samazinātu uzturošo dienas devu, un, nosakot devu, jāvadās no kofeīna koncentrācijas rādītājiem plazmā.

Ievērojami priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīna izvadīšana nav atkarīga no aknu darbības.

Kofeīna metabolisms aknās veidojas strauji pieaugošā ātrumā nedēļās, kas seko dzimšanai, un vecākiem zīdaiņiem aknu saslimšanas dēļ var būt nepieciešams veikt kofeīna koncentrācijas novērošanu plazmā, kā arī var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no sastāvdaļām.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Diagnosticējot priekšlaicīgi dzimušo apnoju, ir jāizslēdz citi cēloņi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jāizslēdz vai atbilstoši jāizārstē citi apnoju izraisoši stāvokļi (piem., centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi, primāra plaušu slimība, anēmija, sepse, metabolisma traucējumi, kardiovaskulāras patoloģijas vai obstruktīva apnoja). Atbildes reakcijas trūkums uz kofeīna terapiju (kuru, ja nepieciešams, jāapstiprina, nosakot koncentrāciju plazmā) var būt cita apnojas cēloņa indikācija.

Jaundzimušajiem, kuru mātes pirms dzemdībām lietojušas kofeīnu lielā daudzumā, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jānosaka kofeīna koncentrācija plazmā, jo kofeīns viegli šķērso placentas barjeru un iekļūst augļa cirkulācijā (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2).

Kofeīna citrāta terapiju saņemošo jaundzimušo mātes, kas baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot kofeīnu saturošu pārtiku un dzērienus, kā arī zāles, kas satur kofeīnu (skatīt apakšpunktu 4.6), jo kofeīns izdalās mātes pienā (skatīt sadaļu 5.2).

Jaundzimušajiem, kuri iepriekš ārstēti ar teofilīnu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jānosaka sākotnējā kofeīna koncentrācija plazmā, jo priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem teofilīna metabolizācijas rezultātā veidojas kofeīns.

Kofeīns ir centrālo nervu sistēmu stimulējošs līdzeklis, un ir ziņots, ka kofeīna pārdozēšana izraisījusi krampjus. Sevišķa piesardzība jāievēro, lietojot kofeīna citrātu jaundzimušajiem, kuriem novērotas krampju lēkmes.

Publikācijās par pētījumiem ir norādīts, ka kofeīns paātrina sirdsdarbību, palielina kreisā kambara izsviedes apjomu un sistoles tilpumu. Tādēļ kofeīna citrāts jālieto piesardzīgi jaundzimušajiem ar zināmu kardiovaskulāru saslimšanu. Ir pierādīts, ka kofeīns jutīgiem cilvēkiem izraisa tahiaritmijas. Jaundzimušajiem tā parasti ir vienkārša sinusa tahikardija. Ja pirms bērna piedzimšanas ar kardiokogrāfu (CTG) reģistrēti neparasti sirds ritma traucējumi, kofeīna citrāts jālieto piesardzīgi.

Kofeīna citrāts jāievada piesardzīgi priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktus 4.2 un 5.2). Šajā pacientu grupā devas jāpielāgo, veicot kofeīna koncentrācijas novērošanu plazmā, lai izvairītos no toksicitātes.

Nekrotizējošs enterokolīts bieži izraisa priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu saslimstību un mirstību. Ir saņemti ziņojumi par iespējamu metilksantīnu lietošanas saistību ar nekrotizējošā enterokolīta attīstīšanos. Tomēr nav konstatēta cēloņsakarība starp kofeīna vai citu metilksantīnu lietošanu un nekrotizējošo enterokolītu. Tāpat kā visi priekšlaicīgi dzimušie zīdaiņi, uzmanīgi jānovēro arī tie, kurus ārstē ar kofeīna citrātu, lai noteiktu, vai neatīstās nekrotizējošais enterokolīts (skatīt apakšpunktu 4.8).

Kofeīna citrāts jālieto uzmanīgi zīdaiņiem ar kuņģa-barības vada atvīlņa slimību, jo terapija šo stāvokli var saasināt.

Kofeīna citrāts izraisa vispārēju metabolisma pastiprināšanos, kas var palielināt enerģiju un līdz ar to arī prasību pēc barības ārstēšanas laikā.

Kofeīna citrāta inducētā diurēze un elektrolītu zudums var radīt nepieciešamību koriģēt šķidruma un elektrolītu līmeņa traucējumus.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīns un teofilīns mijiedarbojas, savstarpēji pārveidojot viens otru. Šīs aktīvās vielas nedrīkst lietot vienlaicīgi.

Cilvēkiem citohroms P450 1A2 (CYP1A2) ir galvenais, kofeīna metabolismā iesaistītais enzīms. Tādēļ kofeīns spēj mijiedarboties ar aktīvajām vielām, kuras ir CYP1A2 substrāti, un inhibēt vai inducēt CYP1A2. Tomēr kofeīna metabolisms priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ir ierobežots neatīstītās aknu enzīmu sistēmas dēļ.

Lai gan par kofeīna mijiedarbību ar citām aktīvajām vielām, izmantojot to priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, pieejamais datu apjoms ir neliels, iespējams, būs nepieciešams samazināt kofeīna citrāta devas, lietojot to pēc vienlaicīgas ievadīšanas ar tādām aktīvajām vielām, par kurām ziņots, ka tās samazina kofeīna elimināciju pieaugušajiem (piem., cimetidīnu un ketokonazolu), un var būt nepieciešama kofeīna citrāta devu palielināšana pēc vienlaicīgas ievadīšanas ar aktīvajām vielām, kuras kofeīna elimināciju pastiprina (piem., fenobarbitālu un fenitoīnu). Ja rodas šaubas par iespējamu mijiedarbību, jānosaka kofeīna koncentrācija plazmā.

Tā kā baktēriju pārmērīga savairošanās zarnās ir saistīta ar nekrotizējošā enterokolīta attīstīšanos, teorētiski vienlaicīga kofeīna citrāta un tādu zāļu lietošana, kas nomāc kuņģa skābes izdalīšanos (antihistamīna H<sub>2</sub> receptoru blokatoru vai protona sūkņa inhibitoru) var palielināt nekrotizējošā enterokolīta rašanās risku (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Vienlaicīga kofeīna un doksaprama lietošana var pastiprināt to stimulējošo iedarbību uz kardiorespiratoro un centrālo nervu sistēmu. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, uzmanīgi jānovēro sirdsdarbība un asinsspiediens.

#### **4.6 Grūtniecība un zīdīšana**

Pētījumos ar dzīvniekiem kofeīns lielās devās uzrādīja toksisku iedarbību uz augli un teratogēnu iedarbību. Šāda veida iedarbību nevar attiecināt uz īslaicīgu ievadīšanu priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņu grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 5.3).

Kofeīns izdalās mātes pienā, viegli šķērso placentas barjeru un iekļūst augļa cirkulācijā (skatīt apakšpunktu 5.2).

Kofeīna citrāta terapiju saņemošo jaundzimušo mātes, kas baro bērnu ar krūti, nedrīkst lietot kofeīnu saturošu pārtiku un dzērienus, kā arī zāles, kas satur kofeīnu.

Jaundzimušajiem, kuru mātes pirms dzemdībām lietojušas kofeīnu lielā daudzumā, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jānosaka sākotnējā kofeīna koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktu 4.4).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojams.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Zināmā kofeīna un citu metilksantīnu farmakoloģiskā un toksikoloģiskā iedarbība ļauj paredzēt iespējamās kofeīna citrāta izraisītās blakusparādības. Aprakstītās blakusparādības ietver centrālās nervu sistēmas (CNS) stimulāciju, piemēram, uzbudināmību, nemieru un nervozitāti, kā arī kardioloģiskas blakusparādības, piemēram, tahikardiju, hipertensiju un paaugstinātu sistoles tilpumu. Šīs blakusparādības ir atkarīgas no devas, un var būt nepieciešama koncentrācijas noteikšana plazmā, kā arī devas samazināšana.

Ilggadīgi un nesen publicētā literatūrā aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kas var tikt attiecinātas uz kofeīna citrātu, ir uzskaitītas turpmāk, klasificējot pēc orgānu sistēmas un lietderīgākā termina (MedDRA).

Biežuma iedalījums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

| Orgānu sistēmas klasifikācija                       | Nevēlamās blakusparādības  | Biežums  |
|---|--|----------|
| Infekcijas un parazītozes                           | Sepse  | Nezināmi |
| Imūnās sistēmas traucējumi:                         | Paaugstinātas jutības reakcijas  | Reti:    |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi:                   | Hipoglikēmija, hiperglikēmija, neattīstīšanās, nepanesība pret barošanu  | Nezināmi |
| Nervu sistēmas traucējumi                           | Uzbudināmība, nervozitāte, nemiers, smadzeņu bojājumi*, konvulsijas*   | Nezināmi |
| Ausu un labirinta bojājumi:                         | Kurlums*   | Nezināmi |
| Sirds funkcijas traucējumi:                         | Tahikardija, arī saistīta ar pastiprinātu kreisā kambara izsviedi un palielinātu sistoles tilpumu                                    | Nezināmi |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi                       | Atvilnis, palielināts kuņģa aspirāta daudzums, nekrotizējošs enterokolīts**  | Nezināmi |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Flebīts infūzijas vietā, infūzijas vietas iekaisums  | Bieži    |
| Izmeklējumi   | Palielināta urīna izdāle, palielināts nātrijs un kalcija līmenis urīnā, pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts tiroksīna līmenis | Nezināmi |

\*Tika novēroti smadzeņu bojājumi, konvulsijas un kurlums, taču biežāk tie radās placebo grupā

\*\*Skatīt turpmāk

Kofeīns var nomākt eritropoētīna sintēzi un tādējādi ilgstošas ārstēšanas laikā pazemināt hemoglobīna līmeni.

Uzsākot terapiju, zīdaiņiem konstatēta pārejoša tiroksīna (T4) līmeņa pazemināšanās, bet uzturošās terapijas laikā šāds līmenis nesaglabājas.

Pieejamie dati neliecina, ka, izmantojot jaundzimušajiem kofeīna terapiju, rodas jebkādas ilglaicīgas reakcijas, kas ietekmē neiroloģisko attīstību, rada kardiovaskulārās, kuņģa-zarnu trakta vai endokrīnās sistēmas attīstības traucējumus. Nešķiet, ka kofeīns saasina cerebrālo hipoksiju vai izraisa tās radīto bojājumu pastiprināšanos, lai gan šādu iespēju nevar izslēgt.

#### Nekrotizējošs enterokolīts

Nekrotizējošs enterokolīts bieži izraisa priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu saslimstību un mirstību. Ir saņemti ziņojumi par iespējamu metilksantīnu lietošanas saistību ar nekrotizējošā enterokolīta attīstīšanos. Tomēr nav konstatēta cēloņsakarība starp kofeīna vai citu metilksantīnu lietošanu un nekrotizējošo enterokolītu.

Dubultaizklātā, placebo kontrolē veiktā pētījumā ar kofeīna citrātu 85 priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (skatīt apakšpunktu 5.1) nekrotizējošais enterokolīts aizklātajā pētījuma fāzē tika diagnosticēts diviem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar aktīvo vielu, un vienam, kurš saņēma placebo, un trim zīdaiņiem pētījuma atklātā marķējuma fāzē. Trīs no zīdaiņiem, kuriem radās nekrotizējošais enterokolīts, pētījuma laikā nomira. Plašā daudzcentru pētījumā (n=2006), kurā tika noskaidroti ilgtermiņa rezultāti priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar kofeīna citrātu (skatīt apakšpunktu 5.1), netika konstatēts palielināts nekrotizējošā enterokolīta rašanās biežums kofeīna citrāta grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Tāpat kā visi priekšlaicīgi dzimušie zīdaiņi, uzmanīgi jānovēro tie, kurus ārstē ar kofeīna citrātu, lai noteiktu, vai neatīstās nekrotizējošais enterokolīts (skatīt apakšpunktu 4.4).

## 4.9 Pārdozēšana

Pēc pārdozēšanas publikācijās norādītā kofeīna koncentrācija plazmā svārstījās apmēram no 50 mg/l līdz 350 mg/l.

Literatūrā aprakstītās pazīmes un simptomi pēc kofeīna pārdozēšanas priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ietver hiperglikēmiju, hipokaliēmiju, nelielu ekstremitāšu trīci, nemieru, hipertoniiju, opistotonusu, toniski kloniskas kustības, krampjus, tahipnoju, tahikardiju, vemšanu, kuņģa kairinājumu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, pireksiju jeb ķermeņa temperatūras paaugstināšanos, nervozitāti, paaugstinātu urīnvielas līmeni asinīs un palielinātu balto asinsšūnu skaitu, bezmērķīgas žokļu un lūpu kustības. Ziņots par vienu pārdozēšanas gadījumu, kuru padarīja komplicētāku iekšēja sirds kambara asiņošana un ilgstoši neiroloģiski traucējumi. Saistībā ar kofeīna pārdozēšanu priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem par nāves gadījumiem nav ziņots.

Sākotnējā terapija kofeīna pārdozēšanas gadījumā ir simptomātiska un atbalstoša. Jānovēro kālija un glikozes koncentrācija plazmā un jāveic hipokaliēmijas un hiperglikēmijas novēršanas pasākumi. Ir konstatēts, ka pēc asinsšūnu apmaiņas transfūzijas kofeīna koncentrācija plazmā samazinās. Krampju novēršanai intravenozi var ievadīt pretkrampju līdzekļus (diazepāmu vai barbiturātus, piemēram, nātrija pentobarbitālu vai fenobarbitālu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: ksantīna atvasinājumi, ATĶ kods: N06BC01

Kofeīns ir strukturāli radniecīgs metilksantīniem teofilīnam un teobromīnam.

Tā iedarbība lielākoties tiek piedēvēta adenoīna receptoru antagonismam, gan  $A_1$ , gan  $A_{2A}$  apakštipam, kuru uzrāda receptorus piesaistoši kultūru uzsējumi un kuru novēroja koncentrācijā, kas šajā indikācijā tiek panākta terapeitiski.

Kofeīns galvenokārt iedarbojas kā CNS stimulējošs līdzeklis. Uz šāda veida iedarbību pamatojas kofeīna izmantošana priekšlaicīgi dzimušo apnojas terapijā, kurā savas iedarbības dēļ tiek ierosināta vairāku mehānismu izmantošana, tostarp: (1) elpošanas centra stimulācija, (2) paaugstināts minūtes ieelpas tilpums, (3) pazemināts hiperkapnijas rašanās sliekšnis, (4) uzlabota atbildes reakcija pret hiperkapniju, (5) paaugstināts skeleta muskuļu tonuss, (6) samazināts diafragmas vājums, (7) palielināts metabolisma apjoms un (8) palielināts skābekļa patēriņš.

Kofeīna citrāta klīniskā efektivitāte tika izvērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultaizklātā pētījumā, kurā tika salīdzināta kofeīna citrāta un placebo iedarbība 85 priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (gestācijas vecums 28 līdz <33 nedēļas) ar priekšlaicīgi dzimušo apnoju. Zīdaiņiem intravenozi tika ievadīta kofeīna citrāta 20 mg/kg piesātinājuma deva. Pēc tam tika ievadīta uzturošā kofeīna citrāta deva 5 mg/kg dienā vai nu intravenozi, vai perorāli (caur barošanas caurulīti) līdz pat 10-12 dienām. Protokols pieļāva zīdaiņiem kā glābšanas terapiju izmantot ārstēšanu ar atklātā marķējuma kofeīna

citrātu, ja netika panākta apnojas kontrole. Šajā gadījumā zīdaiņiem tika ievadīta otra piesātinājuma deva 20 mg/kg kofeīna citrāta pēc 1. ārstēšanas dienas un pirms 8. ārstēšanas dienas.

Tiem, kurus ārstēja ar kofeīna citrātu, bija vairāk dienu bez jebkādam apnojas pazīmēm (3,0 dienas pret 1,2 dienām placebo grupā;  $p=0.005$ ), kā arī bija procentuāli lielāks to pacientu skaits, kuriem apnoja neradās  $\geq 8$  dienas (kofeīna grupā 22% pret 0% placebo grupā).

Nesen placebo kontrolē veiktā plašā daudzcentru pētījumā ( $n=2006$ ) tika noskaidroti īslaicīgi un ilglaicīgi (18-21 mēnesis) izpētes rezultāti priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar kofeīna citrātu. Zīdaiņi, kuri gadījumatlasē tika iedalīti kofeīna citrāta grupā, saņēma IV piesātinājuma devu 20 mg/kg, bet pēc tam uzturošās devas - 5 mg/kg dienā. Ja apnoja neizzuda, dienas devu varēja palielināt maksimāli līdz 10 mg/kg kofeīna citrāta. Uzturošās devas tika pielāgotas katru nedēļu, mainoties ķermeņa svaram, kā arī tās varēja ievadīt perorāli, tiklīdz zīdaiņš spēja panest pilnībā parenterālu barošanu. Kofeīna terapijas rezultātā samazinājās bronhopulmonālās displāzijas rašanās biežums [iespējamības attiecība (TI 95%) 0,63 (0,52 līdz 0-76)] un uzlabojās izdzīvošanas rādītāji bez neiroloģiskās attīstības nespējas [iespējamības attiecība (TI 95%) 0,77 (0,64 līdz 0,93)].

Kofeīna iedarbības apjoms un ievirze attiecībā uz nāves gadījumiem un nespēju bija atšķirīgi atkarībā no zīdaiņiem nepieciešamā elpošanas atbalsta gadījumatlasēs posmā, parādot, ka labākus rezultātus guva zīdaiņi, kuriem bija respiratorais atbalsts [rezultātus attiecībā uz nāves gadījumiem un nespēju skatīt tabulā turpmāk, iespējamības attiecība (TI 95%)].

Nāve vai nespēja atbilstoši respiratorā atbalsta apakšgrupai, iesaistoties pētījumā

| Apakšgrupas            | Iespējamības attiecība (TI 95%) |
|------------------------|---------------------------------|
| Bez atbalsta           | 1,32 (0,81 līdz 2,14)           |
| Neinvazīvs atbalsts    | 0,73 (0,52 līdz 1,03)           |
| Endotraheālā caurulīte | 0,73 (0,57 līdz 0,94)           |

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Kofeīna citrāts viegli disociē ūdens šķīdumā. Citrāta molekulas daļas tiek ātri metabolizētas, ievadot infūzijas veidā vai uzņemot iekšķīgi.

Absorbcija: Kofeīna iedarbība sākas dažu minūšu laikā pēc kofeīna citrāta infūzijas uzsākšanas. Pēc perorālas kofeīna bāzes 10 mg/kg ķermeņa svara ievadīšanas priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, maksimālā kofeīna koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) svārstījās no 6 līdz 10 mg/l, bet vidējais, maksimālās plazmas koncentrācijas sasniegšanas laiks ( $t_{max}$ ) bija 30 minūšu līdz 2 stundu diapazonā. Absorbcijas apjoms netiek ietekmēts, ja bērnu baro no pudelītes, bet  $t_{max}$  var būt ilgāks.

Izplatīšanās: Pēc kofeīna citrāta ievadīšanas kofeīns ātri izplatās smadzenēs. Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīna koncentrācija cerebrospinālajā šķīdumā ir apmēram līdzīga koncentrācijai plazmā. Vidējais kofeīna izplatīšanās tilpums ( $V_d$ ) zīdaiņiem (0,8-0,9 l/kg) ir nedaudz lielāks nekā pieaugušajiem (0,6 l/kg). Dati par piesaisti plazmas proteīniem jaundzimušajiem un zīdaiņiem nav pieejami. Ziņojumos minēts, ka pieaugušajiem vidējais *in vitro* novērotais piesaistes apjoms plazmas proteīniem ir apmēram 36%.

Kofeīns viegli šķērso placentas barjeru un iekļūst augļa asinsritēcirkulācijā, kā arī izdalās mātes pienā.

Biotransformācija: Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīna metabolisms ir ļoti ierobežots neizveidojušās aknu enzīmu sistēmas dēļ, un vairums aktīvās vielas izdalās ar urīnu. Nobriedušākiem cilvēkiem kofeīna biotransformācijā ir iesaistīts aknu citohroms P450 1A2 (CYP1A2).

Lietojot priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, ziņots par kofeīna un teofilīna mijiedarbību, savstarpēji pārveidojoties, kofeīna līmenis pēc teofilīna ievadīšanas ir apmēram 25% no teofilīna līmeņa, un sagaidāms, ka apmēram 3-8% ievadītā kofeīna pārvērtīsies teofilīnā.

Izdalīšanās: Nesen dzimušiem zīdaiņiem kofeīna izdalīšanās notiek daudz lēnāk nekā pieaugušajiem neattīstītās aknu un/vai nieru darbības dēļ. Jaundzimušajiem kofeīna izvadīšana gandrīz pilnībā notiek caur nierēm. Kofeīna vidējo pussabrukšanas periodu ( $t_{1/2}$ ) un frakciju, kas neizmainītā veidā izdalās ar urīnu ( $A_e$ ) zīdaiņiem var apgrieztā secībā attiecināt uz gestācijas vecumu/zīdaiņa vecumu kopš mātes pēdējās mentsruācijās pirmās dienas, kam pieskaitīts laiks pēc dzimšanas. Jaundzimušajiem  $t_{1/2}$  ir

apmēram 3-4 dienas, bet  $A_e$  ir apmēram 86% (6 dienu laikā). 9 mēnešu vecumā kofeīna metabolisms ir apmēram līdzīgs tam, kas novērojams pieaugušajiem ( $t_{1/2} = 5$  stundas un  $A_e = 1\%$ ).

Kofeīna farmakokinētikas noteikšanas pētījumi jaundzimušajiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Ņemot vērā palielināto uzkrāšanās risku, ievērojamu nieru darbības traucējumu gadījumā nepieciešams samazināt kofeīna uzturošo dienas devu, kā arī, nosakot devas, jāvadās no kofeīna koncentrācijas rādītājiem asinīs. Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ar holestātisko hepatītu tika konstatēts pagarināts kofeīna eliminācijas pussabrukšanas periods un koncentrācijas, kas pārsniedz normālos mainīgos robežrādītājus, paaugstināšanās plazmā, tādējādi, nosakot devas šiem pacientiem, jāievēro zināma piesardzība (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4).

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par atkārtotu kofeīna devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr, lietojot lielās devās, grauzējiem radās krampji. Lietojot terapeitiskās devās, jaundzimušām žurkām parādījās izmaiņas uzvedībā, visticamāk, tas notika paaugstinātas adenoīna receptora ekspresijas rezultātā, liekot izturēties kā pieaugušiem. Ir konstatēts, ka kofeīns nerada mutagēnu vai onkogēnu risku. Pētījumos ar dzīvniekiem novērotais teratogēnais potenciāls un ietekme uz reproduktivitāti nav būtiski, lietojot priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem šīs indikācijas gadījumā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Citronskābes monohidrāts  
Nātrija citrāts  
Ūdens injekcijām

### **6.2 Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi, izmantojot to pašu intravenozo caurulīti, ar citiem preparātiem, izņemot apakšpunktā 6.6 minētos.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc ampulas atvēršanas zāles jāizlieto nekavējoties.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ievadot infūziju šķīdumu veidā, zāles jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas ar aseptisku paņēmieni.

Atšķaidīts šķīdums saglabā ķīmisku un fizikālu savietojamību 24 stundas 25°C un 2-8°C temperatūrā.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīga I tipa stikla 1 ml ampula.  
Iepakojumā 10 ampulas.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Rīkojoties ar zālēm, stingri jāievēro aseptisku paņēmieni izmantošana, jo tām nav pievienots konservants.

Kofeīna citrāts pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai noteiktu, vai tas nesatur daļiņas un nav mainījis krāsu. Iznīciniet ampulas, kuras satur šķīdumu, kas mainījis krāsu vai kurā ir daļiņas.

Kofeīna citrātu var lietot neatšķaidītu vai atšķaidītu ar steriliem infūzijas šķīdumiem, piemēram, ar glikozes šķīdumu 50 mg/ml (5%) vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, kā arī kalcija glukonātu 100 mg/ml (10%) uzreiz pēc paņemšanas no ampulas.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Visi parenterālai lietošanai paredzētie šķīdumi pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai noteiktu, vai tie nesatur daļiņas un nav mainījuši krāsu. Nelietojiet preparātu, ja tas mainījis krāsu vai tajā parādījušās daļiņas.

Tikai vienreizējai lietošanai. Iznīciniet neizlietoto šķīdumu, kas palicis ampulā. Nesaglabājiet neizlietotā šķīduma pārpalikumus ievadīšanai vēlāk.

Nav īpašu prasību atkritumu likvidēšanai.

## **7. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

CHIESI FARMACEUTICI SpA  
Via Palermo 26/A  
I-43100 Parma  
ITĀLIJA

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/09/528/002

## **9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

02/07/2009

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>.