

Cytrynian kofeiny (*Cytrynian kofeiny*). **Skład i postać:** Kofeiny cytrynian Neupharm 20 mg/ml - ampulka 1 ml. Jedna ampulka o pojemności 1 ml zawiera 20 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 10 mg kofeiny). Roztwór do infuzji. Roztwór doustny. Roztwór wodny. Przezroczysty i bezbarwny o pH=5,0-7,0. **Wskazania:** Leczenie bezdechu pierwotnego u wcześniaków. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie cytrynianem kofeiny należy rozpocząć pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w intensywnej opiece noworodków. Produkt leczniczy należy stosować wyłącznie na oddziale intensywnej opieki noworodków, w którym znajdują się odpowiednie urządzenia do nadzoru i monitorowania pacjentów. Dawkowanie. Zalecany schemat dawkowania u wcześniej nieleczonych niemowląt to dawka nasycająca 20 mg cytrynianu kofeiny na kg mc. podawana podczas wolnej infuzji dożylną przez 30 minut za pomocą pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do infuzji z możliwością pomiaru. Po przerwie 24-godzinnej można podawać co 24 godziny dawkę podtrzymującą 5 mg na kg mc. podczas wolnej infuzji trwającej 10 minut. Alternatywnie, dawki podtrzymujące 5 mg na kg mc. można podawać doustnie co 24 godziny np. za pomocą sondy nosowo-żołądkowej. Zalecaną dawkę nasycającą i dawki podtrzymujące cytrynianu kofeiny podano poniżej. Określono zależność pomiędzy objętością wstrzyknięcia a podawanymi dawkami cytrynianu kofeiny. Dawka kofeiny stanowi połowę dawki cytrynianu kofeiny (np. 20 mg cytrynianu kofeiny odpowiada 10 mg kofeiny). Kofeiny cytrynian Neupharm 20 mg/ml: dawka nasycająca: 1,0 ml/kg mc. co odpowiada 20 mg/kg mc., infuzja dożylna (przez 30 minut), jednorazowo. Dawka podtrzymująca: 0,25 ml/kg mc. co odpowiada 5 mg/kg mc., infuzja dożylna (przez 10 minut) lub podanie doustne, co 24 godziny*. * 24 godziny po podaniu dawki nasycającej. U noworodków urodzonych przedwcześnie z niedostateczną reakcją kliniczną na zalecaną dawkę nasycającą, można podać drugą dawkę nasycającą wynoszącą maksymalnie 10 – 20 mg/kg mc. po 24 godzinach. W przypadku niewystarczającej reakcji można rozważyć zastosowanie większej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg/kg masy ciała, biorąc pod uwagę możliwość kumulacji kofeiny w związku z jej długim okresem półtrwania u noworodków urodzonych przedwcześnie i progresywnie zwiększającą się możliwością metabolizmu kofeiny w odniesieniu do wieku noworodka liczonego od daty ostatniej miesiączki przed zapłodnieniem. Należy monitorować stężenie kofeiny w osoczu, jeśli jest to klinicznie wskazane. Rozpoznanie bezdechu u wcześniaków może wymagać ponownego rozważenia w przypadku braku odpowiedniej reakcji na drugą dawkę nasycającą lub dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg/kg/dobę. Modyfikacja dawki i monitorowanie. Może być konieczne okresowe monitorowanie stężenia kofeiny w osoczu podczas leczenia w przypadku niepełnej reakcji klinicznej lub objawów toksyczności. Ponadto, może być wymagana zmiana dawki zgodnie z opinią lekarza po rutynowym monitorowaniu stężeń kofeiny w osoczu w sytuacjach ryzyka, takich jak: wcześniaki urodzone znacznie przed terminem (wiek ciążowy <28 tygodni i/lub masa ciała <1000 g), szczególnie, jeśli otrzymują karmienie pozajelitowe; niemowlęta z zaburzeniami czynności wątroby i nerek; niemowlęta z napadami drgawkowymi; niemowlęta z rozpoznaną i klinicznie istotną chorobą serca; niemowlęta otrzymujące jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm kofeiny; niemowlęta karmione mlekiem matek spożywających produkty zawierające kofeinę. Zaleca się oznaczanie wyjściowego stężenia kofeiny u: niemowląt, których matki mogły spożywać duże ilości kofeiny przed porodem; niemowląt, które wcześniej były leczone teofiliną, która jest metabolizowana do kofeiny. Okres półtrwania kofeiny u wcześniaków jest wydłużony i możliwa jest jej kumulacja, która może wymagać monitorowania niemowląt leczonych przez dłuższy okres czasu. Próbkę krwi do monitorowania należy pobierać tuż przed podaniem kolejnej dawki w przypadku niepowodzenia leczenia i na 2 do 4 godzin po podaniu poprzedniej dawki w przypadku podejrzenia toksyczności. Chociaż nie ustalono w literaturze terapeutycznego zakresu stężeń kofeiny w osoczu, korzyści kliniczne obserwowano w badaniach w przypadku stężeń wynoszących od 8 do 30 mg/l i zazwyczaj stopień bezpieczeństwa stosowania nie był zmniejszony w przypadku stężeń w osoczu mniejszych niż 50 mg/l. Czas trwania leczenia. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. W niedawnym dużym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem noworodków urodzonych przedwcześnie średni czas leczenia wynosił 37 dni. W praktyce klinicznej, leczenie zwykle kontynuowane, aż do osiągnięcia przez niemowlę wieku 37 tygodni licząc od daty ostatniej miesiączki, w którym to czasie bezdech wcześniaków samoistnie ustępuje. Taki limit można jednak zmienić zgodnie z oceną kliniczną poszczególnych przypadków, w zależności od reakcji na leczenie, ciągłego występowania epizodów bezdechu pomimo leczenia lub innych przesłanek klinicznych. Zaleca się przerwanie podawania cytrynianu kofeiny w przypadku niewystępowania znacznego ataku bezdechu przez 5 – 7 dni. Jeśli bezdech ponownie wystąpi u pacjenta, można wznowić podawanie cytrynianu kofeiny stosując dawkę podtrzymującą lub połowę dawki obciążającej, zależnie od długości przerwy pomiędzy przerwaniem podawania kofeiny a nawrotem bezdechu. W związku z powolnym wydalaniem kofeiny w tej grupie pacjentów, nie ma potrzeby zmniejszania dawki podczas przerwania leczenia. Ponieważ istnieje ryzyko nawrotu bezdechu po przerwaniu leczenia cytrynianem kofeiny, należy kontynuować monitorowanie pacjenta przez około tydzień. Zaburzenie czynności wątroby i nerek. Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby jest ograniczone. W badaniu dotyczącym bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, częstość występowania działań niepożądanych w niewielkiej grupie noworodków urodzonych znacznie przed czasem z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek wydaje się być większa niż u wcześniaków bez zaburzenia czynności narządów. W przypadku zaburzeń czynności nerek istnieje większe ryzyko kumulacji kofeiny. Wymagane jest zmniejszenie dawki podtrzymującej cytrynianu kofeiny, a dawkę należy dostosować do stężenia kofeiny w osoczu. U wcześniaków urodzonych znacznie przed terminem klirens kofeiny nie zależy od czynności wątroby. Metabolizm kofeiny w wątrobie rozwija się progresywnie w tygodniach po urodzeniu i w przypadku starszych niemowląt choroba wątroby może powodować potrzebę monitorowania stężenia kofeiny w osoczu i dostosowania dawki. Sposób podawania. Cytrynian kofeiny można podawać w infuzji dożylną lub doustnie. Produktu leczniczego nie wolno podawać za pomocą wstrzyknięcia domięśniowego, podskórnego, dooponowego lub wewnątrztrzewnowego. W przypadku podawania dożylnego cytrynianu kofeiny należy podawać za pomocą kontrolowanej infuzji dożylną, wyłącznie za pomocą pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do infuzji z możliwością odmierzania dawki. Cytrynian kofeiny można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczony w jałowych roztworach do infuzji, takich jak roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) lub roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukonianu wapnia 100 mg/ml (10%), bezpośrednio po pobraniu z ampulki. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Bezdech. Bezdech wcześniaków jest rozpoznaniem polegającym na wykluczeniu. Przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny należy wykluczyć lub leczyć inne przyczyny bezdechu (np. zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, pierwotna choroba płuc, niedokrwistość, posocznica, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia sercowo-naczyniowe lub bezdech obturacyjny). Brak reakcji na leczenie kofeiną (potwierdzony w razie potrzeby pomiarami stężeń w osoczu) może wskazywać inną przyczynę bezdechu. Spożywanie kofeiny. U noworodków urodzonych przez matki spożywające duże ilości kofeiny przed porodem należy oznaczyć wyjściowe stężenie kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, ponieważ kofeina łatwo przenika przez łożysko do krążenia płodowego. Matki karmiące piersią noworodki leczone cytrynianem kofeiny nie powinny spożywać żywności i napojów zawierających kofeinę ani produktów leczniczych zawierających kofeinę, ponieważ kofeina przenika do mleka kobiecego. Teofilina. U noworodków leczonych wcześniej teofiliną, należy oznaczyć wyjściowe stężenie kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, ponieważ wcześniaki metabolizują teofilinę do kofeiny. Drgawki. Kofeina pobudza ośrodkowy układ nerwowy i w przypadku przedawkowania kofeiny zgłaszano napady drgawkowe. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania cytrynianu kofeiny u noworodków z napadami drgawkowymi. Reakcje ze strony układu krążenia. W opublikowanych badaniach wykazano, że kofeina przyspiesza czynność serca, zwiększa pojemność minutową lewej komory i objętość wyrzutową serca. W związku z tym, cytrynian kofeiny należy stosować ostrożnie u

noworodków z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Istnieją dowody potwierdzające, że kofeina wywołuje tachyarytmie u podatnych osób. U noworodków jest to zwykle prosta tachykardia zatokowa. Jeśli obserwowano nietypowe zaburzenia rytmu w zapisie kardiologicznym przed urodzeniem dziecka, cytrynian kofeiny należy podawać zachowując ostrożność. Zaburzenie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania cytrynianu kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie z zaburzeniami czynności nerek lub czynności wątroby. W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, częstość występowania działań niepożądanych w niewielkiej grupie urodzonych znacznie przed czasem noworodków z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek wydaje się być większa niż u wcześniaków bez zaburzenia czynności narządów. W tej grupie pacjentów dawki należy dostosować na podstawie oznaczanych stężeń kofeiny w osoczu w celu uniknięcia toksyczności. Martwicze zapalenie jelit. Martwicze zapalenie jelit jest częstą przyczyną zachorowalności i zgonów u noworodków urodzonych przedwcześnie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek pomiędzy stosowaniem metyloksantyn i rozwojem martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Jednak nie ustalono związku przyczynowo - skutkowego pomiędzy stosowaniem kofeiny lub innych metyloksantyn a martwiczym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy. Podobnie jak w przypadku wszystkich wcześniaków, wcześniaki leczone cytrynianem kofeiny należy ściśle monitorować ze względu na możliwość wystąpienia martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Cytrynian kofeiny należy stosować ostrożnie u niemowląt z refluksiem żołądkowo-przełykowy, ponieważ leczenie może zaostrzyć ten stan. Cytrynian kofeiny powoduje uogólnione zwiększenie metabolizmu, które w trakcie leczenia może powodować zwiększenie zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze. Diureza i utrata elektrolitów wywołana przez cytrynian kofeiny może spowodować konieczność wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Znana farmakologia i działania toksyczne kofeiny i innych metyloksantyn pozwalają przewidzieć prawdopodobne reakcje niepożądane wywołane stosowaniem cytrynianu kofeiny. Opisane działania obejmują stymulację ośrodkowego układu nerwowego (OUN) taką, jak drgawki, rozdrażnienie, niepokój i drżenie, wpływ na pracę serca, taki jak częstoskurcz, arytmia, nadciśnienie i zwiększona objętość wyrzutowa oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania, takie jak hiperglikemia. Takie działania są wprost powiązane do wielkości dawki i mogą wymagać pomiarów stężenia w osoczu i zmniejszenia dawki. Lista działań niepożądanych. Działania niepożądane opisane w literaturze na temat krótko i długoterminowych działań oraz uzyskane z badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, które mogą towarzyszyć stosowaniu cytrynianu kofeiny, podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania (MedDRA). Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Częstość nieznana: posocznica. Zaburzenia układu immunologicznego. Rzadko: reakcje nadwrażliwości. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Często: hiperglikemia. Częstość nieznana: hipoglikemia, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, nietolerancja pokarmowa. Zaburzenia układu nerwowego. Niezbyt często: drgawki. Częstość nieznana: Rozdrażnienie, niepokój, drżenie, urazy mózgu. Zaburzenia ucha i błędnika. Częstość nieznana: głuchota. Zaburzenia serca. Często: częstoskurcz. Niezbyt często: arytmia. Częstość nieznana: Zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory i zwiększeniem objętości wyrzutowej. Zaburzenia żołądka i jelit. Częstość nieznana: Zwracanie, zwiększenie aspiracji żołądkowej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Często: Zapalenie żył w miejscu podania infuzji, stan zapalny w miejscu podania infuzji. Badania diagnostyczne. Częstość nieznana: Zwiększenie wydalania moczu, zwiększenie stężenia sodu i wapnia, zmniejszenie hemoglobiny, zmniejszenie stężenia tyroksyny. Opis wybranych działań niepożądanych. Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę jest powszechną przyczyną zachorowalności i zgonów u noworodków urodzonych przedwcześnie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek pomiędzy stosowaniem metyloksantyn i rozwojem zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy kofeiną i innymi metyloksantynami a zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy powodującym martwicę. W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 85 noworodków urodzonych przedwcześnie, martwicze zapalenie jelit stwierdzono u dwóch niemowląt w grupie otrzymującej substancję czynną i u jednego niemowlęcia w grupie placebo w zaślepionej fazie badania oraz u trzech niemowląt otrzymujących kofeinę podczas otwartej fazy badania. Troje niemowląt, u których podczas badania rozwinęło się zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę, zmarło. Duże badanie wieloośrodkowe (n=2006), oceniające długotrwałe wyniki u noworodków wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny nie wykazało większej częstości występowania zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę w grupie otrzymującej kofeinę w porównaniu do grupy placebo. Podobnie, jak w przypadku wszystkich wcześniaków, wcześniaki leczone cytrynianem kofeiny należy objąć ścisłą obserwacją w zakresie rozwoju zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę. Obserwowano uszkodzenie mózgu, drgawki i głuchotę, ale występowały one częściej w grupie otrzymującej placebo. Kofeina może hamować syntezę erytropoetyny i w ten sposób zmniejszać stężenie hemoglobiny podczas długotrwałego leczenia. Przemijające zmniejszenie stężenia tyroksyny (T4) obserwowano u niemowląt na początku leczenia, ale nie utrzymywało się ono podczas leczenia podtrzymującego. Dostępne dowody nie wskazują żadnych długotrwałych działań niepożądanych u noworodków leczonych kofeiną w zakresie wyników rozwoju nerwowego, braku prawidłowego rozwoju i wzrostu lub wpływu na układ sercowo-naczyniowy, pokarmowy lub hormonalny. Wydaje się, że kofeina nie nasila niedotlenienia tkanek mózgu ani nie nasila powstałych uszkodzeń, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości. Inne specjalne populacje. W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, obejmującym 506 wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny, zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa dla 31 urodzonych znacznie przed czasem noworodków z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Wydaje się, że działania niepożądane występowały częściej w podgrupie wcześniaków z zaburzeniem czynności narządów, niż u innych obserwowanych niemowląt bez zaburzenia czynności narządów. Najczęściej zgłaszano zaburzenia serca (częstoskurcz, w tym jeden izolowany przypadek arytmii). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301Faks: + 48 22 49 21 309Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi uprawnionemu do importu równoległego **Podmiot odpowiedzialny:** Neupharm Sp. z o.o. Pozwolenie na import równoległy nr 287/23 Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kraju eksportu: 048245029qProdukt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania - Rpz. ChPL produktu referencyjnego (Peyona): 2021.12.22