

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Peyona 20 mg/ml infuzní roztok a perorální roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje coffeini citras 20 mg (odpovídá 10 mg coffeinum).

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras 20 mg (odpovídá 10 mg coffeinum).

Jedna ampulka o objemu 3 ml obsahuje coffeini citras 60 mg (odpovídá 30 mg coffeinum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Perorální roztok.

Čirý, bezbarvý vodný roztok o pH=4,7.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba primární apnoe nedonošených novorozenců.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba kofeinem s citronovou kyselinou se zahajuje pod dohledem lékaře se zkušenostmi v intenzivní péči o novorozence. Léčba se provádí pouze na neonatální jednotce intenzivní péče, v níž jsou dostupná příslušná zařízení pro dohled a monitorování novorozenců.

#### Dávkování

Doporučený dávkovací režim u dříve neléčených dětí je nasycovací dávka 20 mg kofeinu s citronovou kyselinou na 1 kg tělesné hmotnosti podaná v pomalé intravenózní infuzi v trvání 30 minut s použitím infuzní pumpy či jiného dávkovacího infuzního zařízení. Po přestávce v trvání 24 hodin mohou být podávány udržovací dávky 5 mg/kg tělesné hmotnosti v pomalé intravenózní infuzi v trvání 10 minut každých 24 hodin. Alternativně mohou být udržovací dávky 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávány perorálním podáním, např. nasogastrickou sondou, každých 24 hodin.

Doporučená nasycovací dávka a udržovací dávky kofeinu s citronovou kyselinou jsou uvedeny v následující tabulce, ve které je upřesněn poměr mezi injekčními objemy a podanými dávkami vyjádřenými jako kofein s citronovou kyselinou.

Dávka vyjádřená jako čistý kofein je polovina dávky vyjádřené jako kofein s citronovou kyselinou (20 mg kofeinu s citronovou kyselinou odpovídá 10 mg čistého kofeinu).

	Dávka kofeinu s citronovou kyselinou (objem)	Dávka kofeinu s citronovou kyselinou (mg/kg tělesné hmotnosti)	Cesta podání	Frekvence
Nasycovací dávka	1,0 ml/kg tělesné hmotnosti	20 mg/kg tělesné hmotnosti	Intravenózní infuze (v trvání 30 minut)	Jedenkrát
Udržovací dávka *	0,25 ml/kg tělesné hmotnosti	5 mg/kg tělesné hmotnosti	Intravenózní infuze (v trvání 10 minut) nebo perorální podání	Každých 24 hodin*

\* Počínaje 24 hodin po nasycovací dávce

U předčasně narozených dětí s nedostatečnou klinickou odpovědí na doporučenou nasycovací dávku může být podána po 24 hodinách druhá nasycovací dávka maximálně 10 - 20 mg/kg. Vyšší udržovací dávky 10 mg/kg tělesné hmotnosti by bylo možné uvažovat v případě nedostatečné odezvy, přičemž se bere v úvahu potenciál pro akumulaci kofeinu vzhledem k dlouhému poločasu u předčasně narozených novorozenců a progresivně rostoucí kapacitu metabolizovat kofein vzhledem k postmenstruačnímu věku (viz bod 5.2). Je-li to klinicky indikováno, je zapotřebí sledovat hladiny kofeinu v plazmě. Diagnózu apnoe u předčasně narozené bude možná nutné znovu zvážit, pokud nebudou pacienti adekvátně reagovat na druhou nasycovací dávku nebo udržovací dávku 10 mg/kg/den (viz bod 4.4).

### *Úprava dávkování a monitorování*

Pravidelné monitorování plasmatické koncentrace kofeinu může být nutné v průběhu léčby u případů s neúplnou klinickou odpovědí anebo se známkami toxicity.

Dále může být dle úsudku lékaře nutná úprava dávky po pravidelném monitorování plasmatických koncentrací kofeinu v rizikových situacích, jako jsou např.:

- velmi nezralí novorozenci (gestační věk <28 týdnů a/nebo tělesná hmotnost <1000 g), zvláště ti, kteří dostávají parenterální výživu
- děti s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4 a 5.2)
- děti s křečovými stavy
- děti se známým a klinicky významným onemocněním srdce
- děti, kterým jsou současně podávány léčivé přípravky, o kterých je známo, že ovlivňují metabolismus kofeinu (viz bod 4.5)
- děti, jejichž matky konzumují kofein v průběhu kojení.

Doporučuje se vyšetřit výchozí hladinu kofeinu u:

- dětí, jejichž matky před porodem mohly požit velká množství kofeinu (viz bod 4.4)
- dětí, které byly dříve léčeny theofylinem, který je metabolizován na kofein.

Kofein má u nedonošených novorozenců prodloužený poločas a je zde tedy možnost kumulace; proto může být monitorování nutné u dětí léčených po delší dobu (viz bod 5.2).

Krevní vzorky na monitorování se v případě terapeutického selhání mají odebrat ihned před podáním následující dávky, a jestliže existuje podezření na toxicitu, vzorky se odeberou 2 až 4 hodiny po předcházející dávce.

Přestože rozpětí terapeutických plasmatických koncentrací kofeinu nebylo v literatuře stanoveno, ve studiích byly hladiny kofeinu spojené s klinickým přínosem v rozsahu od 8 do 30 mg/l, a pokud byly hladiny v plasmě nižší než 50 mg/l, obvykle nedošlo k žádným znepokojujícím pozorováním.

### *Délka léčby*

Optimální délka trvání léčby nebyla stanovena. V nedávné velké multicentrické studii na předčasně narozených novorozencích byl hlášen medián doby trvání léčby 37 dnů.

V klinické praxi se obvykle v léčbě pokračuje až do doby, kdy novorozenec dosáhne postmenstruačního věku 37 týdnů; do této doby se apnoe z nezralosti obvykle spontánně vyřeší. Tato hranice může být však v individuálních případech revidována podle klinického úsudku v závislosti na

odpovědi na léčbu, trvající přítomnosti epizod apnoe, i když je pacient léčen, či na základě jiných klinických úvah. Podávání kofeinu s citronovou kyselinou se doporučuje ukončit, jakmile je pacient 5-7 dnů bez významných epizod apnoe.

Pokud má pacient recidivující apnoe, může být podávání kofeinu s citronovou kyselinou znovu zahájeno buď udržovací dávkou nebo polovinou nasycovací dávky, což závisí na časovém intervalu od vysazení kofeinu s citronovou kyselinou do recidivy apnoe.

Vzhledem k pomalému vylučování kofeinu u této skupiny pacientů neexistují žádné požadavky na postupné snižování dávky při vysazení léčby.

Protože po vysazení léčby kofeinem existuje riziko recidivy apnoe, mělo by se v monitorování pacienta pokračovat přibližně jeden týden.

### *Porucha funkce jater a ledvin*

Zkušenosti u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater jsou omezené. V bezpečnostní studii po registraci se ukázalo, že je frekvence výskytu nežádoucích účinků u malého počtu velmi nedonošených dětí s poruchou funkce ledvin či jater vyšší v porovnání s nedonošenými dětmi bez poruchy funkce orgánů (viz body 4.4 a 4.8).

V přítomnosti poruchy funkce ledvin je zvýšená možnost kumulace. Je nutné snížení denních udržovacích dávek kofeinu s citronovou kyselinou a dávky by měly být určeny podle vyšetření kofeinu v plasmě.

U velmi nezralých dětí nezávisí clearance kofeinu na jaterní funkci. Jaterní metabolismus kofeinu se v týdnech po narození progresivně rozvíjí; u starších dětí může být jaterní onemocnění důvodem pro monitorování plasmatických hladin kofeinu a může být nutná úprava dávky (viz bod 4.4 a 5.2).

### Způsob podání

Kofein s citronovou kyselinou lze podávat intravenózní infúzí a perorální cestou. Přípravek nesmí být podán intramuskulární, subkutánní, intrathekální ani intraperitoneální injekcí.

Při intravenózním podání se kofein s citronovou kyselinou podává řízenou intravenózní infúzí vždy s použitím infuzní pumpy nebo jiného dávkovacího zařízení. Kofein s citronovou kyselinou může být použit buď bez ředění nebo ředěný sterilními infuzními roztoky, jako je např. glukóza 50 mg/ml (5%), chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) nebo kalcium-glukonát 100 mg/ml (10%), přičemž musí být naředěn okamžitě po odsátí z ampulky (viz bod 6.6).

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Apnoe

Apnoe u nezralých je diagnóza stanovená vylučovací metodou. Je nutno vyloučit další příčiny apnoe (např. poruchy centrálního nervového systému, primární onemocnění plic, anemii, sepsi, metabolické poruchy, kardiovaskulární abnormality a obstrukční apnoe), anebo je řádně léčit dříve, než bude zahájena léčba kofeinem s citronovou kyselinou. Dojde-li k selhání odpovědi na léčbu kofeinem (podle potřeby potvrzenému měřením plasmatických hladin), může to být znamení, že apnoe má jinou příčinu.

### Konzumace kofeinu

U novorozenců matek, které před porodem konzumovaly velká množství kofeinu, by před zahájením léčby kofeinem s citronovou kyselinou měly být vyšetřeny výchozí plasmatické koncentrace kofeinu, protože kofein volně prochází placentou do fetálního oběhu (viz bod 4.2 a 5.2).

Kojící matky novorozenců léčených kofeinem s citronovou kyselinou by neměly požívat pokrmy a nápoje obsahující kofein ani léčivé přípravky obsahující kofein (viz bod 4.6), protože kofein je vylučován do mateřského mléka (viz bod 5.2).

### Theofylin

U novorozenců dříve léčených theofylinem by měly být vyšetřeny výchozí plasmatické koncentrace kofeinu před zahájením léčby kofeinem s citronovou kyselinou, protože předčasně narozené děti metabolizují theofylin na kofein.

### Křeče

Kofein je stimulans centrálního nervového systému a v případech předávkování kofeinem byly hlášeny křeče. Pokud je kofein s citronovou kyselinou použit u novorozenců s křečovými stavy, je nutná mimořádná opatrnost.

### Kardiovaskulární účinky

V publikovaných studiích bylo zjištěno, že kofein zvyšuje srdeční frekvenci, výdej levou srdeční komorou a tepový objem. Proto by měl být kofein s citronovou kyselinou používán u novorozenců se známým kardiovaskulárním onemocněním s opatrností. Je prokázáno, že kofein je u citlivých jedinců příčinou tachyarytmií. U novorozenců je to obvykle prostá sinusová tachykardie. Pokud byly na kardiokografickém záznamu (CTG) před narozením dítěte neobvyklé poruchy rytmu, měl by být kofein s citronovou kyselinou podáván s opatrností.

### Porucha funkce ledvin a jater

Kofein s citronovou kyselinou by měl být podáván s opatrností u předčasně narozených novorozenců s poruchou ledvinové nebo jaterní funkce. V bezpečnostní studii po registraci se ukázalo, že je frekvence výskytu nežádoucích účinků u malého počtu velmi nedonošených dětí s poruchou funkce ledvin či jater vyšší v porovnání s nedonošenými dětmi bez poruchy funkce orgánů (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2). Dávky by měly být upraveny podle monitorování plasmatických koncentrací kofeinu, aby se v této populační skupině předešlo toxicitě.

### Nekrotizující enterokolitis

Nekrotizující enterokolitis je u nedonošených novorozenců častou příčinou morbidity a mortality. Existují zprávy o možné souvislosti mezi použitím methylxantinů a rozvojem nekrotizující enterokolitidy. Kauzální vztah mezi použitím kofeinu a ostatních methylxantinů a nekrotizující enterokolitidou však nebyl zjištěn. Jako v případě všech předčasně narozených dětí, děti, které jsou léčeny kofeinem s citronovou kyselinou, by měly být pečlivě monitorovány vzhledem k riziku možného rozvoje nekrotizující enterokolitidy (viz bod 4.8).

Kofein s citronovou kyselinou by měl být používán s opatrností u dětí trpících gastroesofageálním refluxem, protože léčba může tento stav zhoršit.

Kofein s citronovou kyselinou způsobuje celkové zvýšení metabolismu, což může vést během léčby k vyšším energetickým a výživovým nárokům.

Diuréza a ztráta elektrolytů vyvolaná kofeinem s citronovou kyselinou může vést k nutnosti úpravy poruch vodního a elektrolytového hospodářství.

### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U předčasně narozených novorozenců dochází ke konverzi mezi kofeinem a theofylinem. Tyto léčivé látky by neměly být používány současně.

Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) je hlavní enzym zapojený do metabolismu kofeinu u člověka. Proto jsou možné potenciální interakce kofeinu s léčivými látkami, které jsou substráty pro CYP1A2, inhibují CYP1A2 anebo indukují CYP1A2. Metabolismus kofeinu u předčasně narozených novorozenců je však omezen vzhledem k nezralosti jejich jaterních enzymatických systémů.

Přestože o interakcích kofeinu s jinými léčivými látkami u předčasně narozených novorozenců existuje málo údajů, mohou být nutné nižší dávky kofeinu s citronovou kyselinou při současném podání léčivých látek, u kterých bylo hlášeno, že snižují eliminaci kofeinu u dospělých (např. cimetidin a ketokonazol), a při současném podání léčivých látek, které zvyšují eliminaci kofeinu (např. fenobarbital a fenytoin), mohou být potřebné vyšší dávky kofeinu s citronovou kyselinou. Tam, kde je pochybnost o možných interakcích, by se měly vyšetřit plasmatické koncentrace kofeinu.

Protože přemnožení bakterií ve střevě je spojeno s rozvojem nekrotizující enterokolitidy, může současné podávání kofeinu s citronovou kyselinou a léčivých přípravků, které potlačují sekreci žaludeční kyseliny (blokátory H<sub>2</sub> receptorů nebo inhibitory protonové pumpy) teoreticky zvýšit riziko nekrotizující enterokolitidy (viz body 4.4 a 4.8).

Současné použití kofeinu a doxapramu by mohlo potencovat stimulační účinky na kardiorespirační a centrální nervový systém. Pokud je indikováno současné použití, měl by být pečlivě monitorován srdeční rytmus a krevní tlak.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Ve studiích u zvířat byl prokázán embryotoxický a teratogenní účinek kofeinu ve vysokých dávkách. Tyto účinky nejsou u populační skupiny předčasně narozených dětí relevantní s ohledem na krátkou dobu podávání (viz bod 5.3).

##### Kojení

Kofein je vylučován do mateřského mléka a volně prochází placentou do fetálního oběhu (viz bod 5.2).

Kojící matky novorozenců léčených kofeinem s citronovou kyselinou nemají požívat pokrmy a nápoje obsahující kofein ani léčivé přípravky obsahující kofein.

U novorozenců narozených matkám, které před porodem konzumovaly velká množství kofeinu, by měla být vyšetřena před zahájením léčby kofeinem s citronovou kyselinou výchozí plasmatická koncentrace kofeinu (viz bod 4.4).

##### Fertilita

Účinky na reprodukční výkonnost pozorované u zvířat nejsou relevantní pro indikaci u populační skupiny předčasně narozených dětí (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Na základě známých farmakologických a toxikologických vlastností kofeinu a dalších methylxantinů lze předpovědět pravděpodobné nežádoucí účinky na kofein s citronovou kyselinou. Popsané účinky

zahrnují stimulaci centrálního nervového systému (CNS), jako jsou konvulze, zvýšená dráždivost, neklid a nervozita, účinky na srdce, jako je tachykardie, arytmie, hypertenze a zvýšený tepový objem, poruchy metabolismu a výživy, jako je hyperglykémie. Tyto účinky jsou závislé na dávce a mohou vyžadovat vyšetření plasmatických hladin a snížení dávky.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané krátkodobě i dlouhodobě v publikované literatuře a získané z bezpečnostní studie po registraci, které mohou být spojeny s kofeinem s citronovou kyselinou, jsou popsány níže podle třídy orgánového systému a preferovaných termínů (MedDRA).

Frekvence je definována jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánového systému</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Sepse	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivní reakce	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	Časté
	Hypoglykémie, neprospívání, intolerance stravy	Není známo
Poruchy nervového systému	Křeče	Méně časté
	Zvýšená dráždivost, nervozita, neklid, poškození mozku	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Není známo
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté
	Arytmie	Méně časté
	Zvýšený výdej levé komory a zvýšený tepový objem	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Regurgitace, zvýšená žaludeční aspirace, nekrotizující enterokolitis	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitis v místě infuze, zánět v místě infuze	Časté
Vyšetření	Zvýšený výdej moči, zvýšení sodíku a kalcia v moči, snížený hemoglobin, snížený thyroxin	Není známo

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nekrotizující enterokolitis je u nedonošených novorozenců častou příčinou morbidit a mortality. Existují zprávy o možném spojení mezi použitím methylxantinů a rozvojem nekrotizující enterokolitidy. Kauzální vztah mezi kofeinem nebo jinými methylxantiny a nekrotizující enterokolitidou však nebyl stanoven.

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii zkoumající použití kofeinu s citronovou kyselinou u 85 předčasně narozených dětí (viz bod 5.1) byla nekrotizující enterokolitis diagnostikována v zaslepené fázi studie u dvou dětí s aktivní léčbou a u jednoho dítěte s placebem, v otevřené fázi studie u tří dětí léčených kofeinem. Tři z dětí, u kterých se během studie vyvinula nekrotizující enterokolitis, zemřely. Velká multicentrická studie (n=2006) zkoumající dlouhodobé výsledky u nedonošených dětí léčených kofeinem s citronovou kyselinou (viz bod 5.1) neprokázala zvýšenou frekvenci nekrotizující enterokolitidy ve skupině léčené kofeinem oproti skupině léčené placebem. Jako v případě všech

předčasně narozených dětí, děti, které jsou léčeny kofeinem s citronovou kyselinou, by měly být pečlivě monitorovány vzhledem k riziku možného rozvoje nekrotizující enterokolitidy (viz bod 4.4). Poškození mozku, křeče a hluchota byly pozorovány, ale byly častější ve skupině s podávaným placebem.

Kofein může při déletrvající léčbě potlačit syntézu erythropoetinu a tedy snížit koncentraci hemoglobinu.

Přechodný pokles thyroxinu (T4) byl zaznamenán u dětí při zahájení léčby, ale nepřetržoval během udržovací léčby.

Dostupné údaje neukazují na žádné dlouhodobé nežádoucí účinky při léčbě novorozenců kofeinem, co se týká výsledku vývoje nervového systému, neprospívání či účinků na kardiovaskulární, gastrointestinální či endokrinní systém. Nezdá se, že by kofein zhoršoval mozkovou hypoxii či zhoršoval výsledné poškození, přestože tato možnost nemůže být vyloučena.

### Další zvláštní populace

V bezpečnostní studii po registraci na 506 nedonošených dětech léčených přípravkem Peyona byly shromážděny údaje od 31 velmi nedonošených dětí s poruchou funkce ledvin nebo jater. Ukázalo se, že nežádoucí účinky jsou v této podskupině častější při poruše funkce orgánů než u jiných sledovaných dětí bez poruchy funkce orgánů. Většinou byly hlášeny srdeční poruchy (tachykardie včetně jednoho samostatného případu arytmie).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Po předávkování byly publikované plasmatické hladiny kofeinu v rozmezí od přibližně 50 mg/l do 350 mg/l.

### Příznaky

Známky a příznaky hlášené v literatuře u předčasně narozených dětí po předávkování kofeinem zahrnují hyperglykémii, hypokalémii, jemný třes končetin, neklid, hypertonii, opistotonus, tonicko-klonické pohyby, křeče, tachypnoe, tachykardii, zvracení, žaludeční iritaci, gastrointestinální krvácení, horečku, nervozitu, zvýšenou ureu a zvýšený počet leukocytů v krvi, neúčelné pohyby čelistí a rtů. Byl hlášen jeden případ předávkování kofeinem komplikovaný rozvojem intraventrikulárního krvácení s dlouhodobými neurologickými následky. U předčasně narozených dětí nebyla hlášena žádná úmrtí spojená s předávkování kofeinem.

### Léčba

Léčba předávkování kofeinem je hlavně symptomatická a podpůrná. Musí být monitorovány plasmatické koncentrace draslíku a glukózy a korigována hypokalémie a hyperglykémie. Bylo zjištěno, že po výměnné transfuzi plasmatická koncentrace kofeinu klesá. Křeče mohou být léčeny intravenózním podáním antikonvulzních léků (diazepamu nebo barbiturátů, jako např. sodné soli pentobarbitalu nebo fenobarbitalu).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, deriváty xanthinu ATC kód: N06BC01



## Mechanismus účinku

Kofein je strukturně příbuzný methylxantinům theofylinu a theobrominu.

Většina jeho účinků se připisuje antagonismu na receptorech adenosinu, jak subtypu A<sub>1</sub>, tak A<sub>2A</sub>, prokázanému v testech vazby na receptor a pozorovanému při koncentracích blízkých se terapeuticky dosahovaným koncentracím v této indikaci.

## Farmakodynamické účinky

Hlavní účinek kofeinu je stimulace CNS. To je základem účinku kofeinu při apnoe u nezralých dětí, pro něž bylo navrženo několik mechanismů účinku včetně: (1) stimulace dýchacího centra, (2) zvýšené minutové ventilace, (3) sníženého prahu pro hyperkapnii, (4) zvýšené odpovědi na hyperkapnii, (5) zvýšeného tonu kosterních svalů, (6) snížené únavy bránice, (7) zvýšeného metabolismu a (8) zvýšené konzumace kyslíku.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost kofeinu s citronovou kyselinou byla hodnocena v multicentrické randomizované dvojité zaslepené studii, ve které byl srovnáván kofein s placebem u 85 předčasně narozených dětí (gestační věk 28 až <33 týdnů) s apnoe nezralých novorozenců. Děti dostaly dávku 20 mg/kg kofeinu s citronovou kyselinou intravenózně. Denní udržovací dávka 5 mg/kg kofeinu s citronovou kyselinou byla podávána buď intravenózně, nebo perorálně (výživovou sondou) po dobu do 10 - 12 dnů. Podle protokolu mohly být děti „zachráněny“ léčbou nezaslepeným kofeinem s citronovou kyselinou, pokud byla apnoe i nadále nekontrolována. V tom případě děti dostaly druhou nasycovací dávku 20 mg/kg kofeinu s citronovou kyselinou po 1. dnu léčby a před 8. dnem léčby.

Během léčby kofeinem s citronovou kyselinou bylo více dnů bez apnoe (3,0 dnů oproti 1,2 dnů u placeba; p=0,005); bylo zde také vyšší procento pacientů, u kterých nedošlo k žádné apnoe po dobu ≥8 dnů (kofein 22% oproti placebo 0%).

Nedávná velká placebem kontrolovaná multicentrická studie (n=2006) zkoumala krátkodobé a dlouhodobé (18-21 měsíců) výsledky u nezralých dětí léčených kofeinem s citronovou kyselinou. Novorozenci randomizovaní na kofein s citronovou kyselinou dostávali intravenózní nasycovací dávku 20 mg/kg, po které následovala každodenní udržovací dávka 5 mg/kg. Jestliže apnoe přetrvává, denní udržovací dávka by mohla být zvýšena na maximum 10 mg/kg kofeinu s citronovou kyselinou. Udržovací dávky byly týdně upravovány podle změn v tělesné hmotnosti a mohly by být podávány perorálně, jakmile novorozenec toleroval plnou enterální výživu. Léčba kofeinem snížila výskyt bronchopulmonální dysplasie [poměr šancí (SI 95%) 0,63 (0,52 až 0,76)] a zlepšila míru přežití bez invalidity z důvodu neurologického vývoje [poměr šancí (odds ratio) (SI 95%) 0,77 (0,64 až 0,93)]. Velikost a způsob účinku kofeinu na úmrtí a invaliditu se lišily v závislosti na stupni respirační podpory nutné při randomizaci a ukazují na větší prospěch u dětí na respirační podpoře [poměr šancí (odds ratio) (IS 95%) pro úmrtí a invaliditu, viz níže uvedenou tabulku].

Úmrtí nebo invalidita podle podskupin definovaných podle respirační podpory při vstupu do studie

<b>Podskupiny</b>	<b>Poměr šancí (IS 95%)</b>
Bez podpory	1,32 (0,81 až 2,14)
Neinvazivní podpora	0,73 (0,52 až 1,03)
Endotracheální kanyla	0,73 (0,57 až 0,94)

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Kofein s citronovou kyselinou se ochotně disociuje ve vodném roztoku. Citrátový podíl se při infuzi nebo požití rychle metabolizuje.

### Absorpce

K nástupu účinku kofeinu z kofeinu s citronovou kyselinou dochází během minut po zahájení infuze. Po perorálním podání 10 mg čistého kofeinu/kg tělesné hmotnosti u předčasně narozených

novorozenců je maximální plasmatická koncentrace kofeinu ( $C_{\max}$ ) v rozsahu od 6 do 10 mg/l a střední doba do dosažení maximální koncentrace ( $t_{\max}$ ) v rozsahu od 30 minut do 2 hodin. Stupeň absorpce není umělou výživou ovlivněn, ale může dojít k prodloužení  $t_{\max}$ .

### Distribuce

Kofein se po podání kofeinu s citronovou kyselinou rychle distribuuje do mozku. Koncentrace kofeinu v cerebrospinalním moku se u předčasně narozených novorozenců blíží jejich plasmatickým hladinám. Střední distribuční objem ( $V_d$ ) kofeinu u kojenců (0,8-0,9 l/kg) je mírně vyšší, než u dospělých (0,6 l/kg). Údaje o vazbě na plasmatické proteiny nejsou pro novorozence a kojence dostupné. U dospělých je hlášena střední vazba na plasmatické proteiny *in vitro* přibližně 36%.

Kofein volně prochází placentou do fetálního oběhu a vylučuje se do mateřského mléka.

### Biotransformace

Metabolismus kofeinu u předčasně narozených novorozenců je velmi omezen vzhledem k nezralosti jejich systémů jaterních enzymů a většina léčivé látky se vylučuje močí. Jaterní cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) se účastní biotransformace kofeinu u starších jedinců.

U předčasně narozených novorozenců byla hlášena konverze mezi kofeinem a theofylinem; hladiny kofeinu jsou po podání theofylinu přibližně ve výši 25% hladin theofylinu, a předpokládá se, že přibližně 3-8% podaného kofeinu se přemění na theofylin.

### Eliminace

U malých dětí je vylučování kofeinu mnohem pomalejší než u dospělých, vzhledem k nezralosti jaterních a/nebo renálních funkcí. U novorozenců dochází k vylučování téměř výlučně renální exkrecí. Střední poločas ( $t_{1/2}$ ) a podíl kofeinu vylučovaný nezměněný močí ( $A_e$ ) je nepřímo úměrný gestačnímu / postmenstruačnímu věku. U novorozenců je  $t_{1/2}$  přibližně 3-4 dny a  $A_e$  je přibližně 86 % (během 6 dnů). Do 9 měsíců věku se metabolismus kofeinu přibližuje metabolismu kofeinu pozorovanému u dospělých ( $t_{1/2} = 5$  hodin a  $A_e = 1\%$ ).

Studie zkoumající farmakokinetiku kofeinu u novorozenců s jaterní nebo renální nedostatečností nebyly provedeny.

V přítomnosti významného poškození ledvin je vzhledem k zvýšené možnosti kumulace nutná snížená denní udržovací dávka kofeinu a dávkování by mělo být určeno podle vyšetření hladin kofeinu v krvi. U nedonošených dětí s cholestatickou hepatitidou byl zjištěn prodloužený poločas eliminace kofeinu se zvýšením plasmatických hladin nad hranici normálu, z čehož plyne, že při stanovení dávky u těchto pacientů je nutná zvláštní opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaných dávkách kofeinu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Při vysokých dávkách byly však u hlodavců indukovány křeče. V terapeutických dávkách byly u novorozeneckých potkanů navozeny jisté změny v chování, velmi pravděpodobně následkem zvýšené exprese adenosinového receptoru, která přetrvávala do dospělosti. Bylo zjištěno, že kofein nepředstavuje mutagenní ani onkogenní riziko. Teratogenní potenciál a účinky na reprodukční výkonnost pozorované u zvířat nejsou relevantní pro indikaci podání u populační skupiny předčasně narozených dětí.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát kyseliny citronové  
Dihydrát natrium-citrátu  
Voda na injekci.

## 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo současně podáván ve stejném intravenózním setu s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření ampulky musí být léčivý přípravek okamžitě použit.

Chemická a fyzikální kompatibilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C a při 2-8 °C.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby byl léčivý přípravek, pokud je podáván s roztoky pro infuzi, použit okamžitě po naředění aseptickou technikou.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla typu I, o obsahu 1 ml

Ampulka z bezbarvého skla typu I, o obsahu 3 ml

Balení obsahuje 10 ampulek.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při manipulaci s léčivým přípravkem musí být přísně dodržována aseptická technika, protože v něm nejsou obsaženy žádné konzervační látky.

Přípravek Peyona má být před podáním zkontrolován pohledem, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Ampulky obsahující roztok se změněnou barvou či viditelné částice musí být zlikvidovány.

Přípravek Peyona může být použit buď neředěný nebo ředěný sterilními roztoky pro infuzi, jako je např. glukóza 50 mg/ml (5%), chlorid sodný 9 mg/ml (0,9%) nebo kalcium-glukonát 100 mg/ml (10%), a to okamžitě po nasátí z ampulky.

Ředěný roztok musí být čirý a bezbarvý. Neředěné a ředěné roztoky pro parenterální použití musí být před použitím zkontrolovány pohledem, zda neobsahují částice a zda u nich nedošlo ke změně barvy. Roztok nesmí být použit, pokud u něj došlo ke změně barvy, nebo pokud obsahuje cizí částice.

Pouze pro jednorázové použití. Jakýkoli nepoužitý zbytek ponechaný v ampulce musí být zlikvidován. Nepoužité zbytky nesmí být ponechány pro pozdější použití.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHIESI FARMACEUTICI SpA  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
ITÁLIE

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/09/528/002 ampulky o obsahu 1 ml

EU/1/09/528/001 ampulky o obsahu 3 ml

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 02/07/2009

Datum posledního prodloužení registrace: 03/03/2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Alfasigma S.p.A.  
Via Enrico Fermi  
IT-65020 Alanno (PE)  
Itálie

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Gonzagagasse 16/16  
1010 Wien  
Rakousko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci spolu s národními kompetentními orgány schválí konečný text kartičky, která bude vhodná k zobrazení na jednotkách intenzivní péče o novorozence. Kartička bude obsahovat následující klíčové prvky a bude poskytnuta všem novorozeneckým jednotkám intenzivní péče, u nichž je pravděpodobné, že budou léčivý přípravek používat po uvedení na trh:

- že přípravek Peyona je určen k léčbě primární apnoe;

- že léčba přípravkem Peyona musí být prováděna na novorozenecké jednotce intenzivní péče a musí ji započít a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s intenzivní péčí o novorozence;
- podrobnosti o nasyčovacích a udržovacích dávkách a o tom, že se kofein může akumulovat v organismu nedonošených novorozenců kvůli dlouhému poločasu;
- že dávka kofeinu vyjádřená jako čistý kofein je polovinou dávky kofeinu vyjádřenou jako kofein s citronovou kyselinou (20 mg kofeinu s citronovou kyselinou je ekvivalentní 10 mg čistého kofeinu) a že lékařské předpisy mají jasně uvádět, že se má podávat kofein s citronovou kyselinou;
- že se má léčivý přípravek používat bezprostředně po otevření ampulky a nepoužitou část přípravku, která v ampulce zůstala, je zapotřebí zlikvidovat;
- že možná bude nutné měřit výchozí hladiny v plazmě kvůli zvýšenému riziku toxicity, pokud
  - o byl novorozenec předtím léčen teofylinem;
  - o matka požívala velká množství kofeinu před porodem nebo kojením;
- že kofein a teofylin se nemají používat souběžně;
- že v případě, kdy se kofein a doxapram používají souběžně, pacienta je zapotřebí pečlivě sledovat;
- že může být nezbytné dodatečné sledování kofeinu v plazmě a úprava dávky v rizikových situacích, jako jsou nedonošení kojenci:
  - o s cholestatickou hepatitidou;
  - o s významnou poruchou funkce ledvin;
  - o s křečovými poruchami;
  - o se srdečním onemocněním;
  - o mladší než 28 týdnů gestačního věku a/nebo s tělesnou hmotností <1000 g, zvláště když dostávají parenterální výživu;
  - o při spolupodávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že mohou narušovat metabolismus kofeinu;
- že srdeční poruchy (včetně arytmií) mohou vznikat u novorozenců s dříve existujícím srdečním onemocněním;
- že všechny podezřelé nežádoucí účinky je nutno hlásit v souladu s národními požadavky na jejich hlášení;
- zvláště v případě, že je podezření na konvulze, křeče, nekrotizující enterokolitidu, známky a příznaky odnětí kofeinu, medicínsky abnormální pokles přírůstku tělesné hmotnosti novorozence nebo interakce s jinými léčivými, u nichž je podezření na souvislosti s používáním kofeinu s citronovou kyselinou, by měly být tyto situace hlášeny <uved'te název a adresu místního zastoupení Chiesi Farmaceutici S.p.A.>

Držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí text písemného sdělení (Dear Healthcare Professional) s CHMP (a, bude-li to nezbytné, i s národními kompetentními orgány) před uvedením léčivého přípravku na trh a zajistí, že bude doručen všem lékařům se zkušenostmi v intenzivní péči o novorozence před nebo při uvedení léčivého přípravku na trh v každém členském státě.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Peyona 20 mg/ml infuzní roztok a perorální roztok  
Coffeini citras  
(odpovídá 10 mg/ml čistého coffeinum)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras 20 mg (odpovídá 10 mg čistého coffeinum).  
Jedna ampulka o objemu 3 ml obsahuje coffeini citras 60 mg (odpovídá 30 mg čistého coffeinum).  
Jeden ml roztoku obsahuje coffeini citras 20 mg (odpovídá 10 mg čistého coffeinum).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, voda na injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok  
Perorální roztok  
10 ampulek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intravenózní podání  
Perorální podání  
Pouze pro jednorázové použití.

#### 6 ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po otevření ampulky musí být léčivý přípravek okamžitě použit.  
Léčivý přípravek musí být použit okamžitě po naředění za použití aseptické techniky.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Vechen nepoužitý přípravek musí být zlikvidován.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHIESI Farmaceutici SpA  
Via Palermo 26/A  
43122 PARMA-ITÁLIE

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/09/528/002 ampulky o obsahu 1 ml  
EU/1/09/528/001 ampulky o obsahu 3 ml

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Peyona

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC: {číslo}  
SN: {číslo}  
NN: {číslo}

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ AMPULKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Peyona 20 mg/ml infuzní roztok a perorální roztok  
Coffeini citras  
(odpovídá 10 mg/ml čistého coffeinum)  
i.v./perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

20 mg/1 ml  
60 mg/3 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Peyona 20 mg/ml infuzní roztok a perorální roztok coffeini citras**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek u novorozenců používat, protože obsahuje údaje důležité pro Vašeho novorozence.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého dětského lékaře.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Peyona a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Peyona
3. Jak se přípravek Peyona používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Peyona uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Peyona a k čemu se používá**

Peyona obsahuje léčivou látku kofein s citronovou kyselinou, což je stimulant centrálního nervového systému, patří do skupiny methylxantinů.

Peyona se používá v léčbě přerušovaného dýchání u nedonošených dětí (primární apnoe nedonošených novorozenců).

K těmto krátkým intervalům, v nichž děti přestávají dýchat, dochází následkem nezralosti dýchacího centra dětí.

Bylo prokázáno, že tento léčivý přípravek snižuje počet epizod přerušovaného dýchání u nedonošených novorozenců.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Peyona**

##### **Nepoužívejte přípravek Peyona**

- Jestliže je novorozenec alergický na kofein s citronovou kyselinou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Než bude Vašemu novorozenému dítěti podán přípravek Peyona, poradte se s jeho lékařem. Před zahájením léčby apnoe nezralých novorozenců přípravkem Peyona musejí být jiné příčiny apnoe vyloučeny, anebo musejí být řádně léčeny lékařem Vašeho dítěte.

Přípravek Peyona se musí používat s opatrností. Informujte prosím svého dětského lékaře:

- Zda novorozenec trpí křečemi
- Zda novorozenec trpí jakýmkoli srdečním onemocněním
- Zda má novorozenec jaterní nebo ledvinové problémy
- Zda má novorozenec časté ublinkávání
- Zda novorozenec močí více, než je běžné
- Zda novorozenec špatně přibývá nebo zda přijímá málo potravy

- Pokud jste vy (matka) konsumovala před porodem kofein

### **Další léčivé přípravky a přípravek Peyona**

Informujte lékaře Vašeho dítěte o všech lécích, které Váš novorozenec užívá, které v nedávné době užíval nebo které možná bude užívat.

Informujte prosím lékaře Vašeho dítěte, jestliže byl Váš novorozenec dříve léčen teofylinem.

Během léčby přípravkem Peyona nepoužívejte následující léky, aniž byste o tom řekla lékaři Vašeho dítěte. Může být zapotřebí, aby lékař upravil dávku nebo vyměnil některý z léků za jiný:

- theofylin (používaný k léčbě dýchacích potíží)
- doxapram (používaný k léčbě dýchacích potíží)
- cimetidin (používaný k léčbě žaludečních onemocnění)
- ketokonazol (používaný k léčbě infekcí způsobených plísněmi)
- fenobarbital (používaný k léčbě epilepsie)
- fenytoin (používaný k léčbě epilepsie)

Tento lék může zvyšovat riziko závažného střevního onemocnění s krvavými stolicemi (nekrotizující enterokolitida), když je podáván s léky používanými k léčbě žaludečního onemocnění (jako jsou např. blokátory histaminových receptorů H<sub>2</sub> nebo inhibitory protonové pumpy, které snižují žaludeční sekreci).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud v době, kdy je dítě léčeno přípravkem Peyona, matka kojí, nesmí matka pít kávu ani přijímat jakékoli jiné produkty s vysokým obsahem kofeinu, protože kofein přechází do mateřského mléka.

### **Přípravek Peyona obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Peyona používá**

**Přípravek Peyona se používá pouze na neonatální jednotce intenzivní péče, ve které je k dispozici dostatečné vybavení pro dohled a monitorování pacienta. Léčba se zahájuje pod dohledem lékaře se zkušenostmi v intenzivní péči o novorozence.**

### Dávkování

Dětský lékař předepíše přesné množství přípravku Peyona podle hmotnosti dítěte.

Zahajovací dávka je 20 mg na 1 kg tělesné hmotnosti (odpovídá 1 ml na 1 kg tělesné hmotnosti).

Udržovací dávka je 5 mg na 1 kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,25 ml na 1 kg tělesné hmotnosti) každých 24 hodin.

### Cesta a způsob podání

Přípravek Peyona bude podán řízenou intravenózní infuzí s použitím infuzní pumpy se stříkačkou nebo jiného dávkovacího infuzního zařízení. Tento způsob podání se také nazývá „kapačka“.

Některé z dávek (udržovací dávky) mohou být podány ústy.

Váš dětský lékař bude možná považovat za nezbytné kontrolovat hladinu kofeinu v krvi opakovanými vyšetřeními během celé doby léčby, aby se předešlo toxickým účinkům.

### Délka léčby

Dětský lékař stanoví přesně, jak dlouho bude muset novorozenec pokračovat v léčbě přípravkem Peyona. Jestliže uběhlo u Vašeho dítěte 5 až 7 dnů bez záchvatů apnoe, lékař léčbu zastaví.

## **Pokud novorozenec dostane více přípravku Peyona, než by měl dostat**

Pokud novorozenec dostane více kofeinu, než by měl dostat, může se u něj objevit horečka, rychlé dýchání (tachypnoe), neklid, svalový třes, zvracení, vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémie), nízká hladina draslíku (hypokalémie), vysoké hladiny některých látek v krvi (močovina), zvýšený počet některých buněk (bílých krvinek) v krvi a křeče.

V případě, že k tomu dojde, musí být léčba přípravkem Peyona okamžitě zastavena a dětský lékař začne léčit předávkování.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého dětského lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Je však obtížné odlišit je od častých komplikací, které se u nedonošených dětí vyskytují, a od komplikací v důsledku onemocnění.

Při léčbě přípravkem Peyona může u novorozence dojít k některým z následujících reakcí:

### **Závažné nežádoucí účinky**

**Nežádoucí účinky**, jejichž frekvence nemůže být z dostupných údajů stanovena

- závažné onemocnění střev s krvavými stolicemi (nekrotizující enterokolitida)

Následující jiné nežádoucí účinky může lékař Vašeho dítěte rovněž považovat v kontextu celkového klinického vyšetření za závažné.

### **Jiné nežádoucí účinky**

**Časté** nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- místní zánětlivé reakce v místě podání
- srdeční poruchy, jako je např. rychlá srdeční akce (tachykardie)
- změny cukru v krvi nebo v séru (hyperglykémie)

**Méně časté** nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- stimulace centrální nervové soustavy, například křeče
- srdeční poruchy, například nepravidelná srdeční akce (arytmie)

**Vzácné** nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- alergické reakce

**Nežádoucí účinky**, jejichž frekvence nemůže být z dostupných údajů stanovena:

- infekce v krevním oběhu (sepsa)
- změny cukru v krvi nebo v séru (hypoglykémie), porucha růstu, nesnášenlivost stravy
- stimulace centrálního nervového systému, jako je např. zvýšená dráždivost, nervozita a neklid; poškození mozku
- hluchota
- regurgitace (návrat polknuté stravy zpět do úst), zvýšení žaludeční sekrece
- zvýšené močení, zvýšení některých látek v moči (sodíku a vápníku)
- změny v krevních testech (snížená hladina hemoglobinu po déletrvající léčbě a snížený hormon štítné žlázy při zahájení léčby)



## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho novorozence vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Peyona uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Ampulky všech parenterálně podávaných roztoků musejí být před podáním zkontrolovány pohledem, zda neobsahují částice hmoty. Po otevření ampulky musí být léčivý přípravek okamžitě použit.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Peyona obsahuje

Léčivou látkou je coffeini citras (kofein s citronovou kyselinou).

Jeden ml obsahuje coffeini citras 20 mg (odpovídá coffeinum 10 mg/ml).

Každá ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras 20 mg (ekvivalentní coffeinum 10 mg).

Každá ampulka o objemu 3 ml obsahuje coffeini citras 60 mg (ekvivalentní coffeinum 30 mg).

Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu a voda na injekci.

### Jak přípravek Peyona vypadá a co obsahuje toto balení

Peyona je infuzní roztok a perorální roztok.

Peyona je čirý bezbarvý roztok, dodávaný ve skleněných ampulkách. Každá krabička obsahuje 10 ampulek.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Chiesi Farmaceutici S.p.A,  
Via Palermo 26/A,  
43122 Parma,  
Itálie

### Výrobce (propuštění šarže)

Alfasigma S.p.A.,  
Via Enrico Fermi 1,  
Alanno (PE)  
Itálie

Chiesi Pharmaceuticals GmbH,  
Gonzagagasse 16/16,  
A-1010 Wien  
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

### Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

**Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: + 420 261221745

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

Chiesi Hellas AEBE  
Τηλ: + 30 210 6179763

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 93 494 8000

**France**

Chiesi S.A.S  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Providens d.o.o.  
Tel.: +385 (1) 48 74 500

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Τηλ: + 39 0521 2791

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

**Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: +36-1-429 1060

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A  
Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: +31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: +48 22 620 1421

**Portugal**

Angelini Farmacêutica, Lda  
Tel: + 351 214 148 300

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

Chiesi Slovenija d.o.o.  
Tel: +386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Podrobné informace jsou uvedeny v příloženém souhrnu údajů o přípravku PEYONA.