

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Пейона (кофеїну цитрат)**

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для Пейона. ПУР детально описує важливі ризики Пейона, як ці ризики можна мінімізувати, а також яким чином буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) Пейона.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пейона надає важливу інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те, як слід застосовувати Пейона.

Це резюме ПУР для Пейона слід читати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про результати оцінки та його коротке резюме, викладене простою мовою, що є частиною Звіту про європейську громадську оцінку (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до існуючих будуть включені в оновлений ПУР для Пейона.

### **I. Лікарський засіб та мета його застосування**

Пейона схвалений для лікування первинного апное у недоношених новонароджених. Він містить кофеїну цитрат у якості діючої речовини і застосовується шляхом внутрішньовенної інфузії (болюсно) або перорально (20 мг/мл - підтримуюча доза).

Більше інформації про оцінку користі Пейона можна знайти у звіті EPAR для Пейона, включаючи його резюме доступною мовою, опубліковано на веб-сайті ЕМА, на сторінці лікарського засобу <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/peyona-previouslynymusa>.

### **II. Ризики, пов'язані з лікарськими засобами, заходи з мінімізації ризиків або подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики Пейона разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, виявлених для Пейона, можуть включати:

- Конкретну інформацію, наприклад попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовану пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради на маркуванні упаковки лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибрано таким чином, щоб забезпечити правильне використання ліків;
- Правовий статус лікарського засобу – категорія відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, з або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.

Ці заходи разом складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Для Пейона існують *додаткові заходи з мінімізації ризиків*, представлені нижче під відповідними важливими ризиками.

Крім цих заходів, постійно здійснюється збір та регулярно аналізується інформація про небажані реакції, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту з безпеки (РОЗБ), щоб за необхідності вжити негайних заходів.

Ці заходи становлять *рутинну діяльність з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, що може вплинути на безпечне використання Пейона, ще недоступна, вона включена, як проблема з безпеки, в розділі «Відсутня інформація» нижче.

## II.A. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики – це ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази їх зв'язку із застосуванням лікарського засобу Пейона. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із застосуванням даного лікарського засобу є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є доведеним і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка наразі не вивчена і яку потрібно зібрати (наприклад, довготривалий прийом лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Токсичність внаслідок вживання кофеїну під час вагітності</li><li>• Підвищення рівня кофеїну в плазмі крові у недоношених немовлят з холестатичним гепатитом</li><li>• Підвищення рівня кофеїну в плазмі крові у недоношених немовлят з клінічно значущою нирковою недостатністю</li><li>• Порушення серцевої діяльності у немовлят із наявними серцевими захворюваннями, включаючи аритмії</li><li>• Судоми/напади, пов'язані з лікуванням</li></ul>
<b>Важливі потенційні ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Зниження набору ваги/затримка розвитку</li><li>• Синдром відміни кофеїну</li><li>• Некротизуючий ентероколіт</li><li>• Лікарські помилки</li></ul>
<b>Відсутня інформація</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Рідкісні небажані реакції</li><li>• Лікарські взаємодії з ліками, що найчастіше використовуються у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН)</li><li>• Довгострокові ефекти терапії кофеїном</li></ul>

## II.B. Резюме важливих ризиків

### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Токсичність внаслідок вживання кофеїну під час вагітності	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Кофеїн, отриманий з їжі, яку вживала матір, проникає через плаценту, і концентрації кофеїну, близькі до терапевтичного рівня, часто виявляються в пуповинній крові при народженні. Дослідження, проведені з метою визначення вмісту кофеїну у зразках пуповинної крові недоношених немовлят, показали, що кофеїн може бути

	<p>отриманий трансплацентарно від матерів, які вживали кофеїн<sup>1,2</sup>.</p> <p>Кофеїн швидко потрапляє у грудне молоко. Кофеїн, який вживають годуючі матері, виявляється у грудному молоці протягом приблизно 15 хвилин у концентраціях, порівнянних з такими у плазмі крові, і може становити до 4 % від материнської дози. Навіть якщо одна чашка кави (приблизно 100 мг кофеїну), яку вживає жінка, що годує, може не спричинити токсичний ефект у немовляти, споживання більшої кількості кофеїну в різний час протягом дня може становити ризик для немовляти.</p> <p>У немовлят кофеїн метаболізується дуже повільно і може накопичуватися у значних кількостях по відношенню до ваги, досягаючи токсичних концентрацій<sup>3,4</sup>. Середній об'єм розподілу кофеїну у немовлят становить близько 0,8–0,9 л/кг<sup>5,6</sup>, що трохи вище, ніж у дорослих (0,6 л/кг)<sup>7</sup>.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Немовлята, які народжені або вигодовуються матерями, які зловживають кофеїном.
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю» та «Фармакокінетика»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН.</li> </ul> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>

#### **Підвищення рівня кофеїну в плазмі крові у недоношених немовлят з холестатичним гепатитом**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У недоношених немовлят з холестатичним гепатитом спостерігається подовження періоду напіввиведення кофеїну з підвищенням його рівня в плазмі крові вище верхньої межі норми. Синдром неонатального гепатиту визначається як стан у період новонародженості, коли внаслідок зменшення жовчовиділення відбувається накопичення в печінці, крові та позапечінкових тканинах
--	--

<sup>1</sup> McCulloch KM, Braun RJ, Simms PE et al. Transplacentally acquired caffeine and the occurrence of apnea, bradycardia, and periodic breathing in preterm infants: Preliminary communication. *Pediatr Pulmonol.* 1989; 7:66–70.

<sup>2</sup> Soyka LF et al. Studies of caffeine and theophylline in the neonate. *Semin Perinatol.* 1981; 5 (4): 332-336.

<sup>3</sup> Stavchansky S et al. Pharmacokinetics of caffeine in breast milk and plasma after single oral administration of caffeine to lactating mothers. *Biopharm Drug Dispos.* 1988; 9 (3): 285-299.

<sup>4</sup> Ryu JE. Caffeine in human milk and in serum of breast-fed infants. *Dev Pharmacol Ther.* 1985; 8 (6):329-337.

<sup>5</sup> Aranda JV et al. Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. *J. Pediatr.* 1979; 94 (4): 663-668.

<sup>6</sup> Giacoia GP et al. Effect of formula feeding on oral absorption of caffeine in premature infants. *Dev Pharmacol Ther.* 1989; 12 (4): 205-210.

<sup>7</sup> Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 8th ed. Rall TW. New York, NY: Pergamon Press; 1993.

	<p>речовин, які в нормі виводяться з жовчю. Власне кажучи, це означає підвищення рівня жовчних кислот у сироватці крові, але на практиці це зазвичай визначається наявністю кон'югованої гіпербілірубінемії. Частота захворюваності на синдром неонатального гепатиту становить приблизно 1:2500 – 1:5000 живонароджених. Найбільшими діагностичними групами є ідіопатичний неонатальний холестаза, атрезія жовчних протоків та багатофакторний холестаза, що спостерігається у недоношених немовлят та тих, кому потрібна неонатальна хірургія.<sup>8,9,10</sup></p> <p>У групі недоношених немовлят з ураженням печінки порівняно з рештою новонароджених спостерігалася більша кількість побічних реакцій, що становила 22,6 проти 2,9 % відповідно. Найпоширенішою побічною реакцією була тахікардія.<sup>11</sup></p>
Фактори ризику та групи ризику	Недоношені немовлята із холестатичним гепатитом.
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН.</li> </ul> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>

### **Підвищення рівня кофеїну в плазмі крові у недоношених немовлят з клінічно значущою нирковою недостатністю**

Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Післяреєстраційне дослідження з безпеки (PASS) для Пейона підтвердило<sup>11</sup>, що частота виникнення у дуже недоношених немовлят з нирковою/ печінковою недостатністю принаймні однієї побічної реакції була вищою порівняно з недоношеними немовлятами без порушень органів. Порушення з боку серця, зокрема тахікардія, були найпоширенішими побічними реакціями та серйозними небажаними явищами.</p> <p>Оскільки в клінічній практиці моніторинг рівнів препарату не проводився регулярно, згідно з літературними даними<sup>12</sup>, у будь-якому випадку важко з'ясувати можливий взаємозв'язок між підвищеними рівнями в плазмі крові та вищеописаним збільшенням частоти виникнення побічних реакцій.</p>
---	--

<sup>8</sup> McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol.* 2002; 7:153–165.

<sup>9</sup> Fischler B et al. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 88-92.

<sup>10</sup> Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol.* 2003; 8: 357–374.

<sup>11</sup> Lista G, Fabbri L, Polackova R et al. The Real-World Routine Use of Caffeine Citrate in Preterm Infants: A European Postauthorization Safety Study. *Neonatology.* 2016; 109: 221-227.

<sup>12</sup> Walther FJ et al. Cardiovascular effects of caffeine therapy in preterm infants. *Am J Dis Child.* 1990; 144: 1164-1166.

Фактори ризику та групи ризику	Недоношені новонароджені із нирковою недостатністю (визначається як концентрація креатиніну у плазмі крові вище 25 мкмоль/л при щоденному збільшенні до 4-го дня життя, або відсутність фізіологічного зниження креатиніну, що зазвичай спостерігається після 4-го дня життя)
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакокінетика»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН.</li> </ul> <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>

<b>Порушення серцевої діяльності у немовлят із наявними серцевими захворюваннями, включаючи аритмії</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Теофілін збільшує викид лівого шлуночка у недоношених немовлят завдяки поєднанню позитивних інотропних та хронотропних ефектів. Серцево-судинні ефекти кофеїну оцінювали у 20 клінічно стабільних недоношених немовлят<sup>10</sup>. Десять немовлят отримували внутрішньовенно кофеїну цитрат з ударною дозою 20 мг/кг і підтримуючою дозою 5 мг/кг кожні 24 години, а 10 немовлят були контрольною групою. Порівняно з контрольною групою, викид лівого шлуночка та ударний об'єм значно збільшувалися на 1–7 день терапії кофеїном. Кофеїн призводив до підвищення середнього артеріального тиску в перші 3 дні терапії, але частота серцевих скорочень не змінювалася. Ці дані вказують на те, що введення кофеїну призводить до значного збільшення викиду лівого шлуночка у недоношених немовлят і що цей інотропний ефект супроводжується пресорним ефектом. Інші дослідження показали, що застосування кофеїну новонародженим пов'язане з тахікардією<sup>11,13,14,15,16,17</sup>.</p> <p>На противагу цьому, дослідження на 21 недоношеному новонародженому не показало жодних змін у частоті серцевих скорочень, артеріальному тиску або тонуці вегетативної нервової системи після введення кофеїну, а</p>

<sup>13</sup> Brouard C et al. Comparative efficacy of theophylline and caffeine in the treatment of idiopathic apnea in premature infants. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 698-700.

<sup>14</sup> Scanlon JE, Chin KC, Morgan ME et al. Caffeine or theophylline for neonatal apnoea? *Arch Dis Child.* 1992; 67(4 Spec No): 425-428.

<sup>15</sup> Romagnoli C et al. Effectiveness and side effects of two different doses of caffeine in preventing apnea in premature infants. *Ther Drug Monit.* 1992; 14: 14-19.

<sup>16</sup> Larsen PB et al. Aminophylline versus caffeine citrate for apnea and bradycardia prophylaxis in premature neonates. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 360-364.

<sup>17</sup> Davis JM et al. Apnoea and seizures. *Arch Dis Childhood.* 1986; 61: 791-793.

	також нелінійні динамічні властивості системи не були змінені від впливом кофеїну <sup>18</sup> .
Фактори ризику та групи ризику	Недоношені новонароджені із наявними серцево-судинними ускладненнями.
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u> - Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції» - Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u> - Пряме інформування медичних працівників - Ламінована картка для ВІТН

<b>Судоми/напади, пов'язані з лікуванням</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	У дослідженнях токсичності повторних доз, проведених переважно при пероральному застосуванні, було виявлено вплив на ЦНС у високих дозах. У двох публікаціях <sup>17,19</sup> повідомлялося про судоми у пацієнтів, які отримували кофеїн. У Davis <sup>17</sup> повідомлялося про два випадки, коли після введення кофеїну у пацієнтів розвинулися генералізовані судоми. Обидва пацієнти отримували кофеїн для лікування синдрому раптової дитячої смерті. Перший випадок (2,5-місячний хлопчик) отримав ударну дозу 20 мг/кг внутрішньовенно і мав рівень кофеїну 13,7 мг/л. Через 2 роки лікування фенобарбіталом електроенцефалограма (ЕЕГ) пацієнта нормалізувалася, як і його неврологічний статус. Другий випадок (4-місячна дівчинка) отримала ударну дозу 20 мг/кг перорально. Її лікували протисудомними препаратами, і протягом наступних 2 років у неї спостерігалася затримка розвитку та неврологічний дефіцит. Інший випадок стосувався немовляти на 33 тижні вагітності, який отримував кофеїн для лікування апное недоношених. На другий день лікування у пацієнта з'явилися тахіпное, тахікардія, порушення кровообігу, блювання та судоми. Рівень кофеїну в сироватці крові становив 346 мг/л. Прийом кофеїну було припинено, і через 9 днів концентрація кофеїну становила 32,9 мг/л. У віці 18 місяців повторне психомоторне обстеження було в нормі. Систематичний огляд літератури <sup>18</sup> підтвердив, що застосування кофеїну порівняно з терапією теофіліном пов'язано з меншою кількістю побічних реакцій у новонароджених, включаючи судоми та гіпокаліємію.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик – передозування кофеїну. Недоношені із наявними судомними розладами мають підвищений ризик.

<sup>18</sup> Shoen K, Yu T, Stockman Ch et al. Use of Methylxanthine Therapies for the Treatment and Prevention of Apnea of Prematurity. *Pediatric Drugs*. 2014; 16: 169-177.

<sup>19</sup> Van den Anker JN et al. Severe caffeine intoxication in a preterm neonate [letter]. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 466-468.

Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІГН.</li> </ul> <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІГН</li> </ul>
-----------------------------	--

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

<b>Зниження набору ваги/затримка розвитку</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>У дослідженні Schmidt<sup>20</sup> відсоток дітей, яких госпіталізували через «відсутність збільшення ваги», становив 2,4 %. Знову ж таки, частота була більшою, ніж у групі плацебо, але незначно. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у збільшенні ваги між чотирма та шістьма тижнями після рандомізації. Аналогічно, протягом п'ятирічного спостереження не було виявлено суттєвих відмінностей у середніх показниках ваги, зросту та окружності голови.</p> <p>У дослідженні Romagnoli<sup>21</sup> блювання та інші проблеми з годуванням виникали у 20 % (2 із 10) немовлят, які отримували 2,5 мг/кг, та у 84,6 % (11 із 13) немовлят, які отримували 5 мг/кг кофеїну. Однак лікування не впливало на криву ваги.</p> <p>У дослідженні Steer<sup>22</sup> не було виявлено суттєвої різниці у частоті випадків непереносимості годування між групами, які отримували 5 мг/кг та 20 мг/кг (30,6 % проти 35,4 %), але відсоток таких випадків був відносно високими і збільшувався зі збільшенням дози. Хоча час відновлення ваги при народженні був значно довшим для немовлят у групі з вищими дозами (середнє значення <math>\pm</math> SD) <math>14,8 \pm 5,3</math> дня проти <math>12,9 \pm 5,0</math> днів у групі з нижчими дозами (<math>p &lt; 0,01</math>), не було ніякої різниці у загальному прирості ваги між групами протягом прийому кофеїну, вимірюючи масу на момент припинення лікування.</p> <p>В іншому дослідженні Steer<sup>23</sup> також спостерігалось збільшення кількості немовлят з непереносимістю годування у групах 15 мг (35,0 %) та 30 мг (46,7 %) порівняно з групою 3 мг (31,0 %), хоча знову ж таки це не було статистично значущим, і не було статистично значущої різниці у вазі між групами.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Невідомо.

<sup>20</sup> Schmidt B et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2112-2121.

<sup>21</sup> Romagnoli C et al. Effectiveness and side effects of two different doses of caffeine in preventing apnea in premature infants. *Ther Drug Monit.* 1992; 14: 14-19.

<sup>22</sup> Steer P et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F499-F503.

<sup>23</sup> Steer PA et al. Periextubation caffeine in preterm neonates: a randomised dose-response trial. *J Paediatr. Child Health.* 2003; 39: 511-515.

Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН.</li> </ul> <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>
-----------------------------	--

<b>Синдром відміни кофеїну</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>У деяких дослідженнях у немовлят відзначалися дратівливість, збудливість або інші симптоми, характерні для лікування метилксантинами. Оскільки немовлята можуть стати толерантними до таких ефектів, можна припустити, що деякі з них можуть відчувати синдром відміни після припинення лікування кофеїном.</p> <p>Подальше спостереження у більшості досліджень, включаючи основне дослідження, не обов'язково тривало до кінця лікування немовлят кофеїном. У більшості досліджень, включаючи основне дослідження, незрозуміло, наскільки ретельно оцінювалися несерйозні побічні явища, які можуть бути маркерами синдрому відміни, такі як дратівливість або безсоння.</p> <p>В одній публікації<sup>24</sup> описано вісім немовлят, народжених від матерів, які під час вагітності активно вживали кофеїн. У немовлят спостерігалися дратівливість, нервозність та блювання без встановленої причини. Кофеїн був присутній у сироватці крові шести немовлят, а у трьох з них він був виявлений у сечі. Симптоми зникли спонтанно. Була висунута гіпотеза, що ці немовлята піддавалися впливу високих рівнів кофеїну в організмі матері протягом більшої частини вагітності, що призвело до синдрому відміни після пологів. В іншому повідомленні<sup>25</sup> описано випадок недоношеної дитини з незвично високою концентрацією кофеїну, отриманого через плаценту. Під час вагітності мати випивала 24 чашки кави на день. У немовляти розвинулося апное, і його почали лікувати кофеїном. Концентрація кофеїну в сироватці крові становила 40,3 мкг/мл до введення кофеїну на п'ятий день життя. Було припущено, що прояв апное у цієї дитини міг бути пов'язаний із відміною кофеїну.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Невідомо.
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділ інструкції «Спосіб застосування та дози»</li> </ul>

<sup>24</sup> Khanna NN, Somani SM. J. Maternal coffee drinking and unusually high concentrations of caffeine in the newborn. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1984; 22 (5): 473-483.

<sup>25</sup> Sankaran K et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39: 366-372.



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, призначений для використання у ВІГН</li> <li><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u></li> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІГН</li> </ul>
--	--

<b>Некротизуючий ентероколіт</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Було опубліковано кілька статей про застосування терапії ксантинами у немовлят з ризиком розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК). Автори припустили, що в цих випадках НЕК був пов'язаний з надмірним розмноженням бактерій через зниження моторики шлунково-кишкового тракту після застосування ксантинів. У доклінічних дослідженнях особливий інтерес викликало те, що гіпертрофія слизової оболонки, легка гіперемія та помірне запалення спостерігалися як дозозалежні явища у шлунку, тонкому кишечнику та сліпій кишці. В основному дослідженні у двох рандомізованих пацієнтів, яким вводився кофеїн, розвинулася НЕК. Крім того, у трьох пацієнтів, які отримували кофеїн під час відкритої фази дослідження, розвинувся НЕК.</p> <p>Однак у дослідженні Schmidt<sup>20</sup> частота розвитку НЕК суттєво не відрізнялася між кофеїну цитратом (63 із 1006, 6,3 %) та плацебо (67 із 1000, 6,7 %) [скориговане відношення шансів (СВШ) 0,94, 95 % довірчий інтервал (ДІ) (0,65 - 1,34), P = 0,63]. Ці дані були нещодавно підтверджені в канадському дослідженні<sup>25</sup>, тоді як результати ретроспективного дослідження, опублікованого в 2014 році<sup>26</sup>, все ж таки припускали, що раннє вживання кофеїну, окрім того, що воно пов'язане з покращенням виживання без бронхолегенової дисплазії (БЛД) у недоношених немовлят, дійсно було пов'язане з підвищенням ризику розвитку НЕК (ВШ 1,41, 95 % ДІ 1,04-1,91, P = 0,027).</p> <p>Зрештою, доступні результати дослідження, спрямованого на перспективне порівняння та документування профілю безпеки застосування екстемпорального кофеїну цитрату або Пейони у недоношених немовлят з апное новонароджених (АН), показали, що екстемпоральне введення було пов'язане з вищим ризиком розвитку НЕК (відношення ризиків (ВР): 2,68, 95 % ДІ: 1,01–7,12, p = 0,047), ніж зареєстрований продукт<sup>27</sup>.</p> <p>Дані літератури не є остаточними щодо того, чи пов'язаний вплив кофеїну з підвищеним ризиком</p>

<sup>26</sup> Dobson NR, Patel RM, Smith PB et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2014; 164(5):992-998.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.025. Epub 2014 Jan 23. Erratum in: *J Pediatr.* 2014; 164(5):1244

<sup>27</sup> Vatlach S, Arand J, Engel C, Poets C. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnoea of prematurity. *Neonatology.* 2014; 105:108–111.

	розвитку НЕК, а також щодо того, чи існує підгрупа пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку цього захворювання при впливі кофеїну.
Фактори ризику та групи ризику	Недоношені новонароджені.
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами або інші види взаємодій» та «Побічні реакції»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН.</li> </ul> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>

<b>Лікарські помилки</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Розчин кофеїну цитрату для інфузій або орального застосування схвалений для лікування первинного апное у недоношених новонароджених. Існує два склади лікарського засобу, що містять 10 мг/мл кофеїну цитрату або 20 мг/мл кофеїну цитрату.</p> <p>При застосуванні кофеїну цитрату слід уважно стежити за тим, який продукт використовується, оскільки змішування продуктів може спричинити помилки у дозуванні<sup>28</sup>.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактор ризику – нечітке маркування.</p> <p>Група ризику – невідомо.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Розділ інструкції «Спосіб застосування та дози»</li> <li>- Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН.</li> </ul> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

<b>Рідкісні небажані реакції</b>	
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u></p> <p>Немає</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Пряме інформування медичних працівників</li> <li>- Ламінована картка для ВІТН</li> </ul>

<sup>28</sup> MHRA Drug Safety Update 2013; 7(1). Caffeine citrate: 2 products of different strengths now available - GOV.UK (www.gov.uk) Caffeine for apnoea of prematurity - GOV.UK (www.gov.uk)

<b>Лікарські взаємодії з ліками, що найчастіше використовуються у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН)</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	Відомо, що цитохром P450 1A2 (CYP1A2) є основним ферментом, який бере участь у метаболізмі кофеїну. Тому кофеїн потенційно може взаємодіяти з препаратами, які є субстратами для CYP1A2, інгібують CYP1A2 або індукують CYP1A2. Існує мало даних щодо фармакокінетики кофеїну у недоношених новонароджених. Виходячи з даних відносно дорослих, можуть знадобитися нижчі дози кофеїну після одночасного застосування препаратів, які, як повідомляється, знижують виведення кофеїну (наприклад, циметидин та кетоконазол), і вищі дози кофеїну можуть знадобитися після одночасного застосування препаратів, які підвищують виведення кофеїну (наприклад, фенобарбітал та фенітоїн). <sup>29</sup>
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику</u> - Розділи інструкції «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами або інші види взаємодій» - Категорія відпуску: за спеціальним медичним рецептом, що призначений для використання у ВІТН. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u> - Пряме інформування медичних працівників - Ламінована картка для ВІТН

<b>Довгострокові ефекти терапії кофеїном</b>	
Заходи з мінімізації ризику	Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

## **II.C. План післяреєстраційного розвитку**

### ***II.C.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення***

Відсутні дослідження, які є умовами для отримання реєстраційного посвідчення або специфічним зобов'язанням лікарського засобу Пейона.

### ***II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку***

Дослідження для лікарського засобу Пейона не потрібні.

<sup>29</sup> Wilson C. *The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. Toxicology reports. 2018; 5: 1140-1152.*