

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ОЗЕЛАР**  
**(OZELAIR)**

**Склад:**

*діюча речовина:* кофеїну цитрат;

1 мл лікарського засобу містить 20 мг кофеїну цитрату (еквівалентно 10 мг кофеїну);

*допоміжні речовини:* кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій та орального застосування.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Психоаналептики, деривативи ксантину.

Код АТХ N06B C01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

**Механізм дії**

Кофеїн структурно пов'язаний з метилксантинами теофіліном та теоброміном.

Більшість його ефектів пов'язані з антагонізмом аденозинових рецепторів підтипів A<sub>1</sub> та A<sub>2A</sub>, що продемонстровано аналізами зв'язування рецепторів та спостерігається при концентраціях, що приблизно дорівнюють терапевтичним концентраціям при даних показаннях.

**Фармакодинамічні ефекти**

Основною дією кофеїну є стимуляція центральної нервової системи (ЦНС). Вона є основою дії кофеїну при апное у недоношених новонароджених і має декілька механізмів, включаючи:

- стимуляцію центрів дихання;
- збільшення хвилинного обсягу вентиляції легенів;
- зниження порога вмісту вуглекислоти в крові;
- підвищення реагування на вміст вуглекислоти в крові;
- підвищення тонуусу скелетних м'язів;
- зниження діафрагмальної втоми;
- підвищений темп метаболізму;
- підвищене споживання кисню.

**Терапевтична ефективність та безпека**

Терапевтична ефективність кофеїну цитрату була оцінена у ході багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження, у якому порівнювали дію кофеїну цитрату з плацебо у 85 недоношених новонароджених (гестаційний вік від 28 до 33 тижнів), що мали апное недоношених новонароджених. Діти одержували внутрішньовенно ударну дозу кофеїну 20 мг/кг. Потім внутрішньовенно або орально (через



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доषь  
Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доषь

зонд для годування) вводили щоденну підтримувальну дозу 5 мг/кг протягом 10–12 днів. Протокол дозволяв «заходи порятунку» з відкритою терапією кофеїну цитратом у разі, якщо апное залишалось неконтрольованим. У цьому випадку діти одержували повторну ударну дозу кофеїну 20 мг/кг після першого дня терапії до 8-го дня.

Кількість днів без апное при терапії кофеїну цитратом була більшою (3,0 дня проти 1,2 дня при застосуванні плацебо,  $p=0,005$ ); також відсоток пацієнтів, у яких не було апное протягом 8 та більше днів, був вищим (22 % для кофеїну проти 0 % для плацебо).

У ході нещодавно проведеного багатоцентрового дослідження з плацебо-контролем ( $n=2006$ ) було вивчено короткострокові та довгострокові (18–21 місяць) показники недоношених новонароджених, які одержували терапію кофеїну цитратом. Пацієнти у рандомізованому порядку одержували внутрішньовенну ударну дозу кофеїну цитрату 20 мг/кг, після чого щодня одержували підтримувальну дозу 5 мг/кг. У разі збереження апное щоденна підтримувальна доза могла бути збільшена до максимуму – 10 мг/кг. Коригування підтримувальної дози здійснювали щотижня, виходячи зі змін у масі тіла, дозу можна застосовувати орально у разі, якщо пацієнт переносив повне ентеральне годування. У результаті терапії кофеїном відбувалося зниження показника бронхопальмонарної дисплазії [відносний ризик (95 % CI) 0,63 (від 0,52 до 0,76)] та підвищення показників виживання без порушень неврологічного розвитку [відносний ризик (95 % CI) 0,77 (від 0,64 до 0,93)].

Масштаб та напрямок впливу кофеїну на летальність та інвалідизацію коливалися залежно від ступеня респіраторної підтримки, якої потребували новонароджені при рандомізації, демонструючи більшу ефективність у новонароджених, які одержували підтримку [відносний ризик (95 % CI) летальності та інвалідизації – див. таблицю нижче].

Летальність та інвалідизація у групі з респіраторною підтримкою на початок дослідження

Підгрупа	Відносний ризик (95 % CI)
Без підтримки	1,32 (від 0,81 до 2,14)
Неінвазивна підтримка	0,73 (від 0,52 до 1,03)
Ендотрахеальна трубка	0,73 (від 0,57 до 0,94)

#### Фармакокінетика.

Кофеїну цитрат дисоціює у водному розчині. Цитратна група швидко метаболізується при інфузії або оральному введенні.

#### Всмоктування

Дія кофеїну у складі кофеїну цитрату настає протягом декількох хвилин після початку інфузії. Після орального введення 10 мг кофеїну на 1 кг маси тіла недоношеним новонародженим пікова концентрація кофеїну у плазмі крові ( $C_{\text{макс}}$ ) коливається від 6 до 10 мг/л, а середній час досягнення пікової концентрації ( $t_{\text{макс}}$ ) коливається у межах від 30 хвилин до 2 годин. Ступінь всмоктування не залежить від складу суміші для годування, але  $t_{\text{макс}}$  може бути більшим.

#### Розподілення

Кофеїн швидко потрапляє у мозок після введення кофеїну цитрату. Концентрація кофеїну у спинно-мозковій рідині недоношених новонароджених приблизно дорівнює концентрації у плазмі. Середній об'єм розподілення ( $V_p$ ) кофеїну у новонароджених (0,8–0,9 л/кг) є дещо вищим, ніж у дорослих пацієнтів (0,6 л/кг). Дані про зв'язування протеїнів плазми у новонароджених та немовлят відсутні. У дорослих середній показник зв'язування протеїнів плазми *in vitro*, як повідомляється, становить 36 %.

Кофеїн проникає через плаценту у кровообіг плода та у молоко матері.

#### Біотрансформація

Метаболізм кофеїну у недоношених новонароджених є дуже обмеженим через недостатній розвиток печінкової ферментної системи, і більша частина діючої речовини виводиться із

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосье  
Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосье

сечею. Печінковий цитохром P450 1A2 (CYP1A2) бере участь у біотрансформації кофеїну в осіб старшого віку.

Є повідомлення про взаємну конверсію між кофеїном та теофіліном у недоношених новонароджених; рівень кофеїну становить близько 25 % рівня теофіліну після введення теофіліну і очікується, що близько 3–8 % введеного кофеїну конвертується у теофілін.

#### Виведення

У немовлят у ранньому віці виведення кофеїну відбувається значно повільніше, ніж у дорослих у зв'язку з недостатньо розвинутою функцією печінки та/або нирок. У новонароджених немовлят кліренс кофеїну майже повністю відбувається за рахунок ниркового виведення. Середня тривалість напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) частки кофеїну, виведеного у первинному стані з сечею ( $A_e$ ) у немовлят обернено пропорційно пов'язані з гестаційним/постменструальним віком. У новонароджених  $t_{1/2}$  становить приблизно 3–4 дні, а  $A_e$  становить приблизно 86 % (протягом 6 днів). На дев'ятому місяці метаболізм кофеїну наближається до показників дорослої людини ( $t_{1/2} = 5$  годин,  $A_e = 1$  %).

Дослідження фармакокінетики кофеїну у новонароджених із печінковою або нирковою недостатністю не проводили.

У разі наявності значних порушень функції нирок, враховуючи значний потенціал до акумуляції, вимагається зниження щоденної підтримувальної дози, при цьому розмір дози повинен визначатись, виходячи із показників рівня кофеїну в крові. У недоношених новонароджених із холестатичним гепатитом було виявлено триваліший період напіввиведення кофеїну при збільшенні концентрації кофеїну у плазмі крові понад норми коливань, що дозволяє припустити потребу в особливо обережному дозуванні для таких пацієнтів.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування первинного апное у недоношених новонароджених.

##### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин.

##### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

У недоношених новонароджених відбувається взаємоперетворення між кофеїном та теофіліном. Ці активні речовини не слід застосовувати одночасно.

Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) є основним ферментом, що бере участь у метаболізмі кофеїну в організмі людини. Таким чином, кофеїн має потенціал до взаємодії з діючими речовинами, що є субстратами для CYP1A2, інгібують CYP1A2 або індують CYP1A2. Однак метаболізм кофеїну у недоношених новонароджених немовлят є обмеженим у зв'язку з недостатньою зрілістю їх печінкової ферментної системи.

Незважаючи на обмеженість наявних даних про взаємодію кофеїну з іншими діючими речовинами у недоношених новонароджених немовлят, може бути необхідним зниження дози кофеїну цитрату після введення діючих речовин, які знижують швидкість виведення кофеїну у дорослих осіб (наприклад, циметидин та кетоконазол). Також може бути необхідним підвищення дози кофеїну цитрату після введення діючих речовин, які підвищують швидкість виведення кофеїну (наприклад, фенобарбітал та фенітоїн). Якщо є сумніви щодо можливої взаємодії, необхідно здійснювати моніторинг концентрації кофеїну у плазмі крові.

Оскільки надмірний розвиток мікрофлори в кишечнику може бути пов'язаний з розвитком некротичних ентероколітів, одночасне введення кофеїну цитрату та лікарських засобів, що пригнічують шлункову секрецію (блокатори  $H_2$ -антигістамінних рецепторів або інгібітори протонного насоса) теоретично підвищує ризик некротичних ентероколітів (див. розділ «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доповіді

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доповіді

Одночасне введення кофеїну та доксапраму може посилити їх стимулювальну дію на серцево-судинну, дихальну та ЦНС. Якщо ж показане одночасне застосування цих препаратів, необхідно вести уважний моніторинг серцевого ритму та артеріального тиску.

### **Особливості застосування.**

#### **Апноє**

Апноє у недоношених новонароджених діагностується методом виключення. Інші причини апноє (наприклад, розлади ЦНС, первинна легенева недостатність, анемія, сепсис, метаболічні розлади, серцево-судинні розлади, обструктивне апноє) повинні бути виключені або повинна бути проведена їх належна терапія до початку терапії кофеїну цитратом. Відсутність ефективності терапії кофеїном (у разі потреби підтверджена показником рівня у плазмі крові) може свідчити про інші причини апноє.

#### **Вживання кофеїну**

У новонароджених дітей, чиї матері споживали великий обсяг кофеїну до пологів, базова концентрація кофеїну у плазмі крові повинна бути визначена до початку терапії кофеїну цитратом, оскільки кофеїн проникає через плаценту до кровообігу плода (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»).

Матерям новонароджених дітей, які проходять терапію кофеїну цитратом, не слід вживати їжу, напої або лікарські засоби, що містять кофеїн, оскільки кофеїн проникає у грудне молоко (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Фармакокінетика»).

#### **Теофілін**

У новонароджених дітей, які раніше одержували терапію теофіліном, необхідно визначити базову концентрацію кофеїну, перш ніж розпочати терапію кофеїну цитратом, оскільки у новонароджених теофілін метаболізується у кофеїн.

#### **Епілептичні напади**

Кофеїн є стимулятором ЦНС. Є повідомлення про напади при його передозуванні. З особливою обачністю необхідно застосовувати кофеїну цитрат для новонароджених, які мають розлади, пов'язані з епілептичними нападами.

#### **Серцево-судинні реакції**

У опублікованих дослідженнях було продемонстровано, що вживання кофеїну призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, викиду об'єму крові з лівого шлуночка серця і систолічного об'єму серця. Таким чином кофеїну цитрат необхідно застосовувати з обережністю для новонароджених, які страждають на захворювання серцево-судинної системи. Існує доказ того, що застосування кофеїну спричиняє тахіаритмію у схильних до цього людей. У новонароджених це зазвичай просто синусова тахікардія. Якщо були якісь незвичайні порушення ритму на кардіотокографі (КТГ) до народження дитини, кофеїну цитрат слід вводити з обережністю.

#### **Ниркова та печінкова недостатність**

Недоношеним новонародженим немовлятам з порушенням функції нирок або печінки вводити кофеїну цитрат необхідно з обережністю. У дослідженнях безпеки у невеликій кількості пацієнтів з дуже малим гестаційним віком та нирковою/печінковою недостатністю частота побічних реакцій була вища порівняно з недоношеними новонародженими без порушення функції нирок та печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», «Фармакокінетика»). Задля уникнення токсикації у цієї категорії пацієнтів необхідно визначати дози на основі моніторингу концентрації кофеїну у плазмі крові.

#### **Некротичний ентероколіт**

Некротичний ентероколіт є поширеною причиною захворюваності та летальності серед недоношених новонароджених. Є повідомлення про можливий зв'язок між застосуванням метилксантинів і розвитком некротичного ентероколіту. Однак причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням кофеїну або інших метилксантинів та некротичним

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дощу

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дощу

ентероколітом не був встановлений. Усі недоношені новонароджені немовлята, а особливо ті, хто одержує терапію кофеїну цитратом, повинні проходити уважний моніторинг на предмет розвитку некротичного ентероколіту (див. розділ «Побічні реакції»).

Кофеїну цитрат слід застосовувати з обережністю дітям, які страждають на гастроєзофагальний рефлюкс, тому що лікування може посилити цей стан.

Кофеїну цитрат прискорює метаболізм, що може призвести до підвищення потреби в енергії та харчуванні протягом терапії.

Діурез та втрата електролітів, спричинені кофеїну цитратом, можуть потребувати корекції водного та електролітного балансу.

Цей лікарський засіб містить 0,0969 ммоль (або 2,228 мг)/дозу 1 мл натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

У дослідженнях на тваринах кофеїн у великих дозах продемонстрував ембріотоксичність та тератогенність. Такі ефекти не пов'язані з короткостроковим введенням у групі недоношених новонароджених.

#### Лактація

Кофеїн проникає у грудне молоко та швидко проникає через плаценту у кровообіг плода (див. розділ «Фармакокінетика»).

Матерям, які годують новонароджених дітей і одержують терапію кофеїну цитратом, слід уникати вживання їжі, напоїв та лікарських засобів, що містять кофеїн.

У новонароджених дітей, чиї матері вживали велику кількість кофеїну до пологів, базова концентрація кофеїну у плазмі крові повинна бути визначена до початку лікування кофеїну цитратом (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Фертильність

Вплив на репродуктивну систему, що спостерігався у тварин, відсутній у недоношених новонароджених.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Відсутній.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Початок терапії кофеїну цитратом допускається під наглядом лікаря з досвідом проведення реанімаційних заходів у новонароджених. Лікарський засіб необхідно призначати винятково у відділенні реанімації новонароджених при наявності відповідного устаткування для спостереження та моніторингу.

#### Дозування

Рекомендована доза для немовлят, що вперше проходять терапію, становить 20 мг кофеїну цитрату на 1 кг маси тіла шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин із застосуванням шприцевого інфузомата або іншого регульованого пристрою для інфузій. Через 24 години допускається введення підтримувальних доз із розрахунку 5 мг на 1 кг маси тіла шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 10 хвилин через кожні 24 години. Як альтернатива допускається оральне введення підтримувальних доз із розрахунку 5 мг на 1 кг маси тіла кожні 24 години із застосуванням таких пристроїв як назогастральний зонд.

Рекомендовані ударна та підтримувальна дози кофеїну цитрату вказані у таблиці нижче із роз'ясненням співвідношення між обсягом введеного препарату та обсягом введеного кофеїну цитрату.

Доза, виражена як доза кофеїну, становить половину дози, вираженої у кофеїну цитраті (20 мг кофеїну цитрату еквівалентно 10 мг кофеїну).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дозволу

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дозволу

	Доза кофеїну цитрату (об'єм)	Доза кофеїну цитрату (мг/кг маси тіла)	Спосіб введення	Частота
Ударна доза	1,0 мл/кг маси тіла	20 мг/кг маси тіла	Внутрішньовенна інфузія (протягом 30 хвилин)	1 раз
Підтримувальна доза*	0,25 мл/кг маси тіла	5 мг/кг маси тіла	Внутрішньовенна інфузія (протягом 10 хвилин) або оральне введення	Кожні 24 години*

\* Початок через 24 години після введення ударної дози.

У разі відсутності належного терапевтичного ефекту у недоношених новонароджених після введення рекомендованої ударної дози допускається введення повторної ударної дози у межах 10–20 мг/кг через 24 години.

У разі відсутності належного терапевтичного ефекту можна розглянути питання підвищення підтримувальної дози у розмірі 10 мг/кг із врахуванням акумуляційного потенціалу кофеїну, пов'язаного з його тривалим періодом напіввиведення у недоношених новонароджених та прогресивним підвищенням здатності метаболізувати кофеїн зі збільшенням гестаційного віку. У разі наявності клінічних показань необхідно вести моніторинг рівня кофеїну у плазмі крові. У випадку відсутності належного терапевтичного ефекту після введення повторної ударної або підтримувальної дози у розмірі 10 мг/кг/добу діагноз апное у новонароджених може потребувати перегляду.

#### *Коригування дози та моніторинг*

Необхідно періодично контролювати концентрацію кофеїну у плазмі крові протягом лікування, а особливо якщо не спостерігається покращання або з'явилися ознаки токсичності.

Також може бути необхідним скоригувати дозу відповідно до рішення лікаря, прийнятого на основі моніторингу концентрації кофеїну у плазмі крові при наявності факторів ризику, таких як:

- замалий гестаційний вік плода (менше 28 тижнів) та/або низька маса тіла (менше 1000 г), зокрема, при одержанні парентерального харчування;
- печінкова або ниркова недостатність;
- епілепсія;
- клінічно значуща серцева недостатність;
- паралельне введення лікарських засобів, що впливають на метаболізм кофеїну;
- мати дитини вживає кофеїн у період грудного годування.

Рекомендується визначити базовий рівень кофеїну:

- у дітей, чия мати вживала велику кількість кофеїну до пологів;
- у дітей, котрі раніше одержували теофілін, що метаболізується у кофеїн.

Період напіввиведення кофеїну у недоношених новонароджених є тривалішим за звичайний, а у зв'язку з його високим потенціалом до акумуляції, може вимагатись більш тривалий моніторинг стану дітей, які пройшли більш тривале лікування.

Зразки крові для моніторингу необхідно відбирати безпосередньо перед введенням наступної дози у разі відсутності ефективності терапевтичного лікування та через 2–4 години після введення у разі підозри на токсикацію.

Незважаючи на те, що терапевтичний рівень кофеїну у плазмі крові не визначено у літературних джерелах, під час досліджень рівень кофеїну, що асоціювався з терапевтичною ефективністю, знаходився у межах від 8 до 30 мг/л. Питання безпеки зазвичай не піднімалися у разі перебування рівня кофеїну у межах 50 мг/л.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дозволу

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дозволу

### *Тривалість терапії*

Оптимальну тривалість лікування не визначено. У результатах нещодавно проведеного багатоцентрового дослідження на недоношених новонароджених повідомляли про тривалість терапії в 37 днів.

У клінічній практиці лікування зазвичай тривало до досягнення новонародженими гестаційного віку 37 тижнів, у межах якого первинне апное зазвичай проходить. Однак це обмеження може бути переглянуте лікарем в окремих випадках, залежно від ефективності лікування, наявності випадків апное незважаючи на терапію або інші клінічні фактори. Рекомендується припинити введення кофеїну цитрату у разі відсутності значущих випадків апное протягом 5–7 днів.

У разі повторних проявів апное введення кофеїну цитрату необхідно відновити з підтримувальної дози або половини ударної дози, залежно від проміжку часу між припиненням введення кофеїну цитрату та відновленням випадків апное.

У зв'язку з уповільненим виведенням кофеїну у цієї групи пацієнтів вимоги щодо зниження дози та припинення лікування відсутні.

У зв'язку з ризиком повторних випадків апное після припинення терапії кофеїну цитратом необхідно продовжувати моніторинг стану пацієнта протягом приблизно 1 тижня.

### *Печінкова та ниркова недостатність*

Існує обмежений досвід застосування лікарського засобу пацієнтам з печінковою та нирковою недостатністю. У дослідженнях безпеки у невеликої кількості пацієнтів з дуже малим гестаційним віком та нирковою/печінковою недостатністю частота побічних реакцій була вища порівняно з недоношеними новонародженими без порушення функції нирок та печінки (див. розділ «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

У разі наявності ниркової недостатності акумуляційний потенціал зростає. Необхідно зменшити щоденну підтримувальну дозу кофеїну цитрату відповідно до показника рівня кофеїну у плазмі крові.

У пацієнтів з дуже малим гестаційним віком кліренс кофеїну не залежить від функції печінки. Печінковий метаболізм кофеїну розвивається поступово протягом декількох тижнів після народження, а у немовлят старшого віку печінкова недостатність може вимагати моніторингу рівня кофеїну у плазмі та коригування дози.

### Спосіб введення

Кофеїну цитрат можна вводити методом внутрішньовенної інфузії або орально. Не допускається введення лікарського засобу методом внутрішньом'язової, підшкірної, інтратекальної або інтраперитонеальної ін'єкції.

При внутрішньовенному введенні кофеїну цитрат вводиться методом контрольованої внутрішньовенної інфузії з використанням шприцевого інфузомата або іншого пристрою для контрольованих інфузій. Кофеїну цитрат можна вводити без розведення або розведеним стерильними розчинами для інфузій, такими як розчин глюкози 50 мг/мл (5 %), натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 %) або кальцію глюконат 100 мг/мл (10 %), негайно після вилучення з ампули.

### *Діти.*

Препарат можна застосовувати недоношеним новонародженим.

### *Передозування.*

Згідно з опублікованими даними, після передозування рівень кофеїну у плазмі крові перебував у межах від 50 мг/л до 350 мг/л.

### Симптоми

У літературних джерелах повідомлення про симптоми передозування кофеїну у недоношених новонароджених включають гіперглікемію, гіпокаліємію, дрібний тремор кінцівок, збуджений стан, гіпертонію, опістотонус, тоніко-клонічні судоми, епілептичні напади, тахіпное, тахікардію, блювання, подразнення шлунка, кишково-шлункову

Узгоджено з Міністерством охорони здоров'я України  
реєстраційного посвідчення  
Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного dossier

кровотечу, лихоманку, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, підвищений рівень сечовини в крові та лейкоцитоз, неконтрольовану рухливість щелепи та губ. Один з випадків передозування кофеїну, як повідомляється, був ускладнений інтравентрикулярною кровотечею та тривалими неврологічними ускладненнями. Повідомлення про летальні випадки внаслідок передозування кофеїну серед недоношених новонароджених відсутні.

#### Дії в разі передозування

У разі передозування кофеїну проводиться переважно симптоматична та підтримувальна терапія. Необхідно здійснювати моніторинг рівня калію і глюкози та вживати заходи для коригування гіпокаліємії та гіперглікемії. Дослідження показали, що рівень кофеїну у плазмі крові знижується після замінного переливання крові. Терапію судом можливо проводити внутрішньовенним введенням антиконвульсантів (діазепам або барбітурати, такі як пентобарбітал натрію або фенобарбітал).

#### **Побічні реакції.**

Відомості про фармакологію та токсикологію кофеїну та інших метилксантинів дають інформацію про імовірні побічні реакції на кофеїну цитрат. Описана дія включає стимуляцію центральної нервової системи, таку як судоми, дратівливість, збуджений стан, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, впливи на серцево-судинну систему, такі як тахікардія, аритмія, гіпертензія та збільшення систолічного об'єму серця, порушення метаболізму та харчування, такі як гіперглікемія. Ці ефекти є дозозалежними та можуть вимагати вимірювання концентрації у плазмі крові та зниження дози.

Побічні реакції, що можуть бути пов'язані з кофеїну цитратом і про які повідомляли у медичній літературі та післяреєстраційних дослідженнях безпеки, зазначені нижче за класами систем органів та частотою виявлення (MedDRA).

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ) та невідомо (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

Клас систем органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Сепсис	Невідомо
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості	Рідко
З боку метаболізму та харчування	Гіперглікемія	Часто
	Гіпоглікемія, затримка збільшення маси тіла, харчова непереносимість	Невідомо
З боку нервової системи	Судоми	Нечасто
	Дратівливість, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збуджуваності, збуджений стан, ушкодження мозку	Невідомо
З боку органів слуху та рівноваги	Глухота	Невідомо
З боку серцево-судинної системи	Тахікардія	Часто
	Аритмія	Нечасто
	Збільшення викиду об'єму крові з лівого шлуночка і збільшення систолічного об'єму серця	Невідомо
З боку системи травлення	Відригування, підвищений шлунковий аспірат, некротичні ентероколіти	Невідомо
Загальні розлади та реакції у місці введення	Флебіти у місці інфузії, запалення у місці інфузії	Часто

Узгоджено з матеріалами реєстраційного dossier

Узгоджено з матеріалами реєстраційного dossier



Результати досліджень	Підвищення сечовиділення, підвищення рівня натрію та кальцію в сечі, зниження гемоглобіну, зниження рівня тироксину	Невідомо
-----------------------	---	----------

#### Опис деяких побічних реакцій

Некротичні ентероколіти є поширеним фактором захворюваності та летальності серед недоношених новонароджених дітей. Є відомості про можливий зв'язок між застосуванням метилксантинів та виникненням некротичних ентероколітів. Однак причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням кофеїну або інших метилксантинів та некротичними ентероколітами не був встановлений.

У подвійному сліпому дослідженні з плацебо-контролем кофеїну цитрату з 85 недоношених новонароджених некротичні ентероколіти були діагностовані у сліпій фазі дослідження у 2 дітей, які одержували активну терапію, у 1 дитини, яка одержувала плацебо, і у 3 дітей, які одержували кофеїн протягом відкритої фази дослідження. Троє з дітей, які мали некротичні ентероколіти протягом дослідження, померли. Велике багатоцентрове дослідження (n=2006) довгострокових результатів у недоношених новонароджених, які одержували терапію кофеїну цитратом, не продемонструвало підвищення частоти некротичних ентероколітів у групі кофеїну порівняно з плацебо. Усі недоношені новонароджені, які одержують терапію кофеїну цитратом, повинні проходити ретельний моніторинг на предмет розвитку некротичних ентероколітів (див. розділ «Особливості застосування»).

Спостерігались ушкодження мозку, судоми та глухота, але вони були більш частими у групі плацебо.

Кофеїн здатний пригнічувати синтез еритропоетину і відповідно знижувати вміст гемоглобіну при тривалому застосуванні.

Тимчасові зниження рівня тироксину (T<sub>4</sub>) відзначали у немовлят на початку терапії, але вони не тривали протягом усієї терапії.

Наявні дані не свідчать про будь-які тривалі побічні реакції на терапію кофеїном у новонароджених з боку неврологічного розвитку, затримки збільшення маси тіла або серцево-судинної, травної або ендокринної систем. Кофеїн не посилює церебральну гіпоксію та не обтяжує наслідки будь-яких ушкоджень, але таку можливість не слід цілком виключати.

#### Інші особливі групи

У дослідженні безпеки, що включало 506 недоношених дітей, які проходили лікування кофеїном, були отримані дані з безпеки від 31 недоношеної дитини з порушенням функції нирок/печінки. У цій підгрупі пацієнтів побічні реакції проявлялися частіше, ніж в інших дітей без порушення функції органів. Здебільшого повідомляли про серцеві розлади (тахікардія, включаючи один окремий випадок аритмії).

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Необхідно продовжувати вести моніторинг співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу.

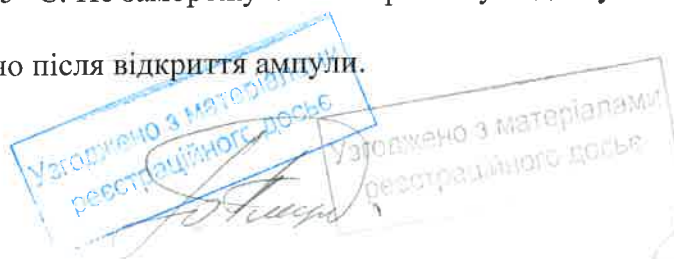
#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Лікарський засіб слід вводити негайно після відкриття ампули.



**Несумісність.**

Цей препарат не слід змішувати, або вводити через одну і ту ж інфузійну систему з іншими лікарськими засобами, крім тих, що вказані у розділі «Спосіб застосування та дози».

**Упаковка.**

По 1 мл в ампулах № 10; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки у пачці з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Юрія-Фарм».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044)-281-01-01.

**Дата останнього перегляду.**



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

ТОВ «Юрія-Фарм»  
2020-2020  
