

## Peyona

R EF

Chiesi Farmaceutici

Infusionsvätska, lösning och oral lösning 20 mg/ml  
(Klar, färglös vattenlösning)

Centralstimulerande medel

### Aktiv substans:

Koffein

### ATC-kod:

N06BC01

Läkemedel från Chiesi Farmaceutici omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 09/2017.*

## Indikationer

Behandling av primär apné hos prematura nyfödda barn.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

## Dosering

Behandling med koffeincitrat ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av neonatal intensivvård. Behandlingen ska endast ges på en neonatal intensivvårdsenhet där adekvat utrustning för övervakning och kontroll av patienten finns tillgänglig.

### *Dosering*

Rekommenderad doseringsregim för tidigare obehandlade spädbarn är en laddningsdos på 20 mg koffeincitrat per kg kroppsvikt administrerad genom långsam intravenös infusion under 30 minuter med hjälp av en infusionspump eller annan dosreglerad infusionsutrustning. Efter ett uppehåll på 24 timmar kan

underhållsdoser på 5 mg per kg kroppsvikt ges genom långsam intravenös infusion under 10 minuter var 24:e timme. Alternativt kan underhållsdoser på 5 mg per kg kroppsvikt ges genom oral administrering, t.ex. genom en nasogastrisk sond var 24:e timme.

Den rekommenderade laddningsdosen och underhållsdosen av koffeincitrat anges i följande tabell som klargör förhållandet mellan injektionsvolym och administrerade doser uttryckt som koffeincitrat.

Dosen uttryckt som koffeinbas är halva dosen uttryckt som koffeincitrat (20 mg koffeincitrat motsvarar 10 mg koffeinbas).

	Dos av koffeincitrat (volym)	Dos av koffeincitrat (mg/kg kroppsvikt)	Administreringsväg	Frekvens
Laddningsdos	1,0 ml/kg kroppsvikt	20 mg/kg kroppsvikt	Intravenös infusion (under 30 minuter)	En gång
Underhållsdos*	0,25 ml/kg kroppsvikt	5 mg/kg kroppsvikt	Intravenös infusion (under 10 minuter) eller genom oral administrering	Var 24:e timme*

\* Börjar 24 timmar efter laddningsdos

Hos prematura nyfödda barn med otillräckligt kliniskt svar på rekommenderad laddningsdos kan en andra laddningsdos på högst 10-20 mg/kg ges efter 24 timmar.

Högre underhållsdoser på 10 mg/kg kroppsvikt kan övervägas vid otillräckligt svar, med hänsyn tagen till risken för en ackumulering av koffein på grund av den långa halveringstiden hos prematura nyfödda barn och den successivt ökande kapaciteten att metabolisera koffein i relation till postmenstruell ålder (se Farmakokinetik). Då det är kliniskt indicerat bör plasmanivåerna av koffein övervakas. Diagnosen på apné vid prematuritet kan behöva omprövas om patienterna inte svarar tillfredsställande på en andra laddningsdos eller underhållsdos på 10 mg/kg/dag (se Varningar och försiktighet).

#### *Dosjustering och övervakning*

Plasmakoncentrationerna av koffein kan periodvis behöva övervakas under hela behandlingen vid ofullständigt kliniskt svar eller tecken på toxicitet.

Dessutom kan doserna behöva justeras i enlighet med medicinsk bedömning efter rutinövervakning av plasmakoncentrationerna av koffein i risksituationer, såsom hos:

- mycket prematura spädbarn (<28 veckors gestationsålder och/eller kroppsvikt <1 000g) särskilt när de får parenteral nutrition
- spädbarn med nedsatt lever- och njurfunktion (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik)
- spädbarn med kramper
- spädbarn med känd och kliniskt signifikant hjärtsjukdom
- spädbarn som samtidigt får läkemedel som man vet stör koffeinmetabolismen (se Interaktioner)
- spädbarn vars mödrar konsumerar koffein under tiden de lämnar bröstmjölk till matning.

Det är tillrådligt att mäta utgångsnivåerna av koffein hos:

- spädbarn vars mödrar kan ha intagit stora mängder koffein före förlossning (se Varningar och försiktighet)
- spädbarn som tidigare har behandlats med teofyllin, som metaboliseras till koffein.

Koffein har förlängd halveringstid hos prematura nyfödda barn och det finns risk för ackumulering, vilket kan nödvändiggöra övervakning av spädbarn som behandlas under lägre tid (se Farmakokinetik). Blodprover för övervakning ska tas precis före nästa dos i händelse av terapivikt, och 2 och 4 timmar efter föregående dos vid misstänkt toxicitet.

Även om inte något terapeutiskt plasmakoncentrationsområde för koffein har fastställts i litteraturen, har koffeinnivåer förknippade med klinisk nytta i studier varierat mellan 8 och 30 mg/liter och inga säkerhetsproblem har normalt uppstått vid plasmanivåer under 50 mg/liter.

### *Behandlingslängd*

Optimal behandlingslängd har inte fastställts. I en nyligen genomförd stor multicenterstudie på prematura nyfödda barn rapporterades en medianbehandlingsperiod på 37 dagar.

I klinisk praxis fortsätter vanligtvis behandlingen tills spädbarnet har uppnått en postmenstruell ålder av 37 veckor då apné vid prematuritet vanligtvis försvinner spontant. Denna gräns kan dock ändras efter klinisk bedömning i individuella fall beroende på behandlingssvaret, fortsatt förekomst av apnéer trots behandling eller andra kliniska faktorer. Det rekommenderas att administrering av koffeincitrat upphör när patienten har haft 5-7 dagar utan någon signifikant apnéattack.

Om patienten får återkommande apné, kan administrering av koffeincitrat påbörjas på nytt, antingen med underhållsdos eller med halv laddningsdos beroende på tidsintervallet från det att behandlingen med koffeincitrat upphörde till dess apné återkommer.

På grund av den långsamma elimineringen av koffein i denna patientgrupp behövs ingen dosnedtrappning när behandlingen upphör.

Eftersom det finns risk för återkommande apnéer efter att behandling med koffeincitrat har upphört, ska övervakningen av patienten fortsätta i ungefär en vecka.

### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

Erfarenheten är begränsad av patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. I en säkerhetsstudie efter godkännandet föreföll frekvensen av biverkningar hos ett litet antal mycket prematura spädbarn med nedsatt njur-/leverfunktion vara högre jämfört med prematura spädbarn utan nedsatt organfunktion (se Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Vid nedsatt njurfunktion finns det en ökad risk för ackumulering. Det krävs att den dagliga dosen av koffeincitrat sänks och dosen ska bestämmas genom mätningar av plasmakoffein.

Hos mycket prematura spädbarn är koffeinclearance inte beroende av leverfunktionen. Levers koffeinmetabolism utvecklas successivt under veckorna efter födelsen och hos äldre spädbarn kan leversjukdom kräva övervakning av koffeinnivåerna i plasma och dosjusteringar (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

### **Administreringsätt**

Koffeincitrat kan ges genom intravenös infusion och genom oral tillförsel. Produkten får inte administreras genom intramuskulär, subkutan, intratekal eller intraperitoneal injektion.

När det ges intravenöst ska koffeincitrat endast administreras genom kontrollerad intravenös infusion med hjälp av en sprutinfusionspump eller annan dosreglerad infusionsutrustning. Koffeincitrat kan antingen användas utan spädning eller utspätt i sterila lösningar för infusion såsom glukos 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalciumglukonat 100 mg/ml (10 %) omedelbart efter att det har dragits upp från ampullen (se Hantering, hållbarhet och förvaring).

## Varningar och försiktighet

### *Apné*

Apné vid prematuritet är en uteslutningsdiagnos. Andra orsaker till apné (t.ex. störningar i centrala nervsystemet, primär lungsjukdom, anemi, sepsis, metaboliska störningar, kardiovaskulära avvikelser eller obstruktiv apné) ska uteslutas eller behandlas på lämpligt sätt innan behandling med koffeincitrat påbörjas. Bristande svar på koffeinbehandling (bekräftas vid behov genom mätning av plasmanivåer) kan vara indikation på annan orsak till apné.

### *Koffeinkonsumtion*

Hos nyfödda barn till mödrar som konsumerat stora mängder koffein före förlossning ska utgångskoncentrationerna av koffein i plasma mätas innan behandling med koffeincitrat påbörjas, eftersom koffein lätt passerar över placentan och in i fostercirkulationen (se Dosering och Farmakokinetik).

Ammande mödrar till nyfödda barn som behandlas med koffein ska inte inta mat, dryck eller läkemedel som innehåller koffein (se Amning), eftersom koffein utsöndras i bröstmjölk (se Farmakokinetik).

### *Teofyllin*

Hos nyfödda barn som tidigare behandlats med teofyllin ska utgångskoncentrationerna av koffein i plasma mätas innan behandling med koffeincitrat påbörjas, eftersom prematura spädbarn metaboliserar teofyllin till koffein.

### *Kramper*

Koffein är ett centralstimulerande medel och kramper har rapporterats vid överdosering av koffein. Yttersta försiktighet måste iakttas om koffeincitrat används hos nyfödda barn med kramper.

### *Kardiovaskulära reaktioner*

Koffein har i publicerade studier visats öka hjärtfrekvensen, vänster kammars minutvolym samt slagvolymen. Därför ska koffeincitrat användas med försiktighet hos nyfödda barn med känd kardiovaskulär sjukdom. Det finns belegg för att koffein orsakar takyarytmier hos känsliga individer. Hos nyfödda barn är det vanligtvis en enkel sinustakykardi. Om det förekom några ovanliga rytmstörningar på kardiogram (CTG) innan barnet föddes, ska koffeincitrat ges med försiktighet.

### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

Koffeincitrat ska ges med försiktighet till prematura nyfödda barn med nedsatt njur- eller leverfunktion. I en säkerhetsstudie efter godkännandet föreföll frekvensen av biverkningar hos ett litet antal mycket prematura spädbarn med nedsatt njur-/leverfunktion vara högre jämfört med prematura spädbarn utan nedsatt organfunktion (se Dosering, Biverkningar och Farmakokinetik). Doserna ska justeras genom övervakning av koffeinkoncentrationerna i plasma för att undvika toxicitet i denna patientgrupp.

### *Nekrotiserande enterokolit*

Nekrotiserande enterokolit är en vanlig orsak till morbiditet och mortalitet hos prematura nyfödda barn. Det finns rapporter på ett möjligt samband mellan användningen av metylxantiner och utveckling av nekrotiserande enterokolit. Något orsakssamband mellan användningen av koffein eller andra metylxantiner och nekrotiserande enterokolit har dock inte fastställts. I likhet med alla prematura spädbarn, ska de som behandlas med koffeincitrat noggrant övervakas med avseende på utveckling av nekrotiserande enterokolit (se Biverkningar).

Koffeincitrat ska användas med försiktighet hos spädbarn som lider av gastroesofagal reflux, eftersom behandlingen kan förvärra detta tillstånd.

Koffeincitrat orsakar en allmänt ökad metabolism, vilket kan resultera i högre energi- och näringsbehov under behandlingen.

Den diures och elektrolytförlust som induceras av koffein kan nödvändiggöra korrigerande av vätske- och elektrolytrubbningar.

## Interaktioner

Det förekommer interkonversion mellan koffein och teofyllin hos prematura nyfödda barn. Dessa aktiva substanser bör inte användas samtidigt.

Cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) är det viktigaste enzymet vid metabolism av koffein hos människa. Därför kan koffein interagera med aktiva substanser som är substrat till CYP1A2, hämmar CYP1A2 eller inducerar CYP1A2. Koffeinmetabolismen hos prematura nyfödda barn är dock begränsad på grund av deras omogna leverenzymssystem.

Även om det bara finns ett fåtal data på interaktioner mellan koffein och andra aktiva substanser hos prematura nyfödda barn kan det behövas lägre doser av koffeincitrat vid samtidig administrering av aktiva substanser som rapporterats minska koffeinelimineringen hos vuxna (t.ex. cimetidin och ketokonazol) och det kan behövas högre koffeincitratdoser vid samtidig administrering av aktiva substanser som ökar koffeinelimineringen (t.ex. fenobarbital och fenytoin). Om det förekommer någon tvekan angående möjliga interaktioner ska koffeinkoncentrationerna i plasma mätas.

Eftersom bakterieöverväxt i tarmen är förknippad med utveckling av nekrotiserande enterokolit, kan samtidig administrering av koffeincitrat och läkemedel som hämmar magsyrasekretionen (histamin H<sub>2</sub>-receptorblockerare eller protonpumpshämmare) teoretiskt öka risken för nekrotiserande enterokolit (se Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Samtidig användning av koffein och doxapram kan potentiella dessa substansers stimulerande effekter på hjärt-lungsystemet och centrala nervsystemet. Om samtidig användning är indicerad, måste hjärtrytm och blodtryck noggrant övervakas.

## Graviditet

I djurstudier har höga doser av koffein visat embryotoxiska och teratogena effekter. Dessa effekter är inte relevanta vid kortvarig administrering i patientgruppen prematura spädbarn (se Prekliniska uppgifter).

Koffein utsöndras i bröstmjolk, och passerar lätt över placentan och in i fostercirkulationen (se Farmakokinetik).

## Amning

Ammande mödrar till nyfödda barn som behandlas med koffeincitrat ska inte inta mat, dryck eller läkemedel som innehåller koffein.

Hos nyfödda barn vars mödrar konsumerat stora mängder koffein före förlossningen ska utgångskoncentrationerna av koffein i plasma mätas innan behandling med koffeincitrat påbörjas (se Varningar och försiktighet).

## Fertilitet

Effekter på reproduktionsförmågan som observerats hos djur är inte relevanta för dess indikation hos patientgruppen prematura nyfödda barn (se Prekliniska uppgifter).

## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Den kända farmakologin och toxikologin hos koffein och andra metylxantiner förutsäger de troliga biverkningarna av koffeincitrat. De effekter som beskrivits omfattar stimulering av centrala nervsystemet (CNS) såsom krampanfall, irritabilitet, rastlöshet och sprittighet, hjärteffekter såsom takykardi, arytm, hypertoni och ökad slagvolym, samt metabolism- och nutritionsstörningar såsom hyperglykemi. Dessa effekter är dosrelaterade och kan nödvändiggöra mätning av plasmanivåer och dosreduktion.

### *Biverkningslista i tabellform*

De biverkningar som beskrivs i kort- och långsiktiga studier i publicerad litteratur och som erhållits från en säkerhetsstudie efter godkännandet, vilka kan ha samband med koffeincitrat anges nedan efter organsystem och föredragen term (MedDRA).

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Sepsis	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi	Vanliga
	Hypoglykemi, försämrad tillväxt, matintolerans	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Krampanfall	Mindre vanliga
	Irritabilitet, sprittighet, rastlöshet, hjärnskada	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhet	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi	Vanliga
	Arytmi	Mindre vanliga
	Ökad minutvolym från vänster kammare och ökad slagvolym	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Regurgitation, ökad ventrikelaspiration, nekrotiserande enterokolit	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Flebit på infusionsstället, inflammation på infusionsstället	Vanliga
Undersökningar		Ingen känd frekvens

	Ökad urinproduktion, ökad natrium- och kalciummängd i urinen, minskad hemoglobinnivå, sänkt tyroxinnivå	
--	---	--

### **Beskrivning av valda biverkningar**

Nekrotiserande enterokolit är en vanlig orsak till morbiditet och mortalitet hos prematura nyfödda barn. Det finns rapporter på ett möjligt samband mellan användningen av metylxantiner och utveckling av nekrotiserande enterokolit. Något orsakssamband mellan användningen av koffein eller andra metylxantiner och nekrotiserande enterokolit har dock inte fastställts.

I en dubbelblind placebokontrollerad studie med koffeincitrat hos 85 prematura spädbarn (se Farmakodynamik) diagnostiserades nekrotiserande enterokolit i studiens blinda fas hos två spädbarn som stod på aktiv behandling och hos en som stod på placebo, samt hos tre spädbarn som stod på koffein under studiens öppna fas. Tre av de spädbarn som utvecklade nekrotiserande enterokolit under studien dog. En stor multicenterstudie (n=2 006), som undersökte långsiktiga effekter på prematura spädbarn som behandlades med koffeincitrat (se Farmakodynamik), visade inte någon ökad frekvens av nekrotiserande enterokolit i koffeingruppen jämfört med placebo. Liksom alla prematura spädbarn, ska de som behandlas med koffeincitrat noggrant övervakas med avseende på utveckling av nekrotiserande enterokolit (se Varningar och försiktighet).

Hjärnskada, krampanfall och dövhet observerades men var mer frekventa i placebogruppen.

Koffein kan hämma erythropoetinsyntesen och därmed reducera hemoglobinkoncentrationen vid långvarig behandling.

Övergående sänkningar av tyroxinnivån (T4) har registrerats hos spädbarn i början av behandlingen, men dessa kvarstår inte vid fortsatt behandling.

Tillgängliga uppgifter indikerar inte några långsiktiga reaktioner på koffeinbehandling hos nyfödda barn när det gäller neuroutveckling, försämrad tillväxt eller de kardiovaskulära, gastrointestinala eller endokrina systemen. Koffein tycks inte förvärra cerebral hypoxi eller förvärra någon skada till följd av detta, även om risken inte kan uteslutas.

### **Övriga särskilda populationer**

I en säkerhetsstudie efter godkännandet på 506 prematura spädbarn som behandlades med Peyona, har säkerhetsdata samlats in från 31 mycket prematura spädbarn med nedsatt njur-/leverfunktion. Biverkningar föreföll vara vanligare i denna undergrupp med nedsatt organfunktion än hos andra observerade spädbarn utan nedsatt organfunktion. Hjärtstörningar (takykardi, inklusive ett fall av arytm) rapporterades oftast.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Efter överdosering har publicerade koffeinnivåer i plasma varierat från ungefär 50 mg/liter till 350 mg/liter.

## **Symtom**

De tecken och symtom som rapporterats i litteraturen efter koffeinöverdosering hos prematura spädbarn omfattar hyperglykemi, hypokalemi, finvågig tremor i extremiteterna, rastlöshet, hypertoni, opistotonus, tonisk-kloniska rörelser, kramper, takypné, takykardi, kräkningar, magirritation, gastrointestinal blödning, feber, sprittighet, förhöjd nivå av blodurea och ökat antal vita blodkroppar, oavsiktliga käk- och läpprörelser. Ett fall av koffeinöverdosering som komplicerades av utveckling av intraventrikulär blödning och långsiktiga neurologiska följsymtom har rapporterats. Inga dödsfall i samband med överdosering av koffein har rapporterats hos prematura spädbarn.

## **Behandling**

Behandlingen av koffeinöverdosering är främst symtomatisk och stödjande. Kalium- och glukoskoncentrationer i plasma ska övervakas och hypokalemi och hyperglykemi korrigeras. Koffeinkoncentrationerna i plasma har visats sjunka efter utbytestransfusion. Krampanfall kan behandlas genom intravenös administrering av antikonvulsiva medel (diazepam eller ett barbiturat såsom pentobarbitalnatrium eller fenobarbital).

# **Farmakodynamik**

## **Verkningsmekanism**

Koffein är strukturellt besläktat med metylxantinerna teofyllin och teobromin. De flesta av dess effekter har tillskrivits antagonismen av adenosinreceptorer, både  $A_1$ - och  $A_{2Aaa}$ -subtyper, vilket visats i receptorbindningsanalyser och observerats vid koncentrationer som är ungefär lika höga som dem som uppnås terapeutiskt vid denna indikation.

## **Farmakodynamisk effekt**

Koffeins främsta effekt är stimulering av CNS. Detta är grunden till koffeins effekt på apné vid prematuritet, för vilken flera verkningsmekanismer har föreslagits däribland: (1) stimulering av andningscentrum, (2) ökad minutventilation, (3) sänkt tröskel för hyperkapni, (4) ökad respons på hyperkapni, (5) ökad skelettmuskeltonus, (6) minskad utmattning av diafragma, (7) ökad metabolismhastighet och (8) ökad syrekonsumtion.

## **Klinisk effekt och säkerhet**

Koffeincitrats kliniska effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie som jämförde koffeincitrat med placebo hos 85 prematura spädbarn (gestationsålder 28 till <33 veckor) med apné vid prematuritet. Spädbarnen fick koffeincitrat 20 mg/kg som intravenös laddningsdos. En daglig underhållsdos av koffeincitrat på 5 mg/kg gavs intravenöst eller oralt (genom en magsond) i upp till 10–12 dagar. Protokollet tillät att spädbarnen "räddades" genom öppen behandling med koffeincitrat om deras apné förblev okontrollerad. I så fall fick spädbarnen en andra laddningsdos av koffeincitrat på 20 mg/kg efter behandling dag 1 och före behandling dag 8. Det förekom fler dagar utan apné vid behandling med koffeincitrat (3,0 dagar mot 1,2 dagar för placebo;  $p=0,005$ ). Dessutom var procentandelen patienter utan apnéer i > 8 dagar större (koffein 22 % mot placebo 0 %).



En nyligen genomförd stor placebokontrollerad multicenterstudie (n=2 006) undersökte kortsiktiga och långsiktiga (18–21 månader) utfall för prematura spädbarn som behandlades med koffeincitrat. Spädbarn som randomiserats till att få koffeincitrat fick en intravenös laddningsdos på 20 mg/kg, följd av en daglig underhållsdos på 5 mg/kg. Om apné kvarstod, kunde den dagliga underhållsdosen av koffeincitrat ökas till högst 10 mg/kg. Underhållsdosen justerades varje vecka efter förändrad kroppsvikt och kunde ges oralt när spädbarnet tolererade fullständig enteral matning. Koffeinbehandling minskade frekvensen bronkopulmonell dysplasi (oddskvot [95 % KI] 0,63 [0,52 till 0,76]) och förbättrade överlevnadsfrekvensen utan neuroutvecklingsinvaliditet (oddskvot [95 % KI] 0,77 [0,64 till 0,93]). Storleken och inriktningen av koffeins effekt på död och invaliditet var olika beroende på vilken grad av andningsstöd som spädbarnen behövde vid randomisering, och indikerade större nytta för de spädbarn som fick andningsstöd (oddskvot [95 % KI] för död och invaliditet, se tabell nedan).

Död eller invaliditet efter undergrupp av andningsstöd vid inträdet i studien

Undergrupper	Oddsquot (95 % KI)
Inget stöd	1,32 (0,81 till 2,14)
Inget invasivt stöd	0,73 (0,52 till 1,03)
Endotrakealtub	0,73 (0,57 till 0,94)

## Farmakokinetik

Koffeincitrat löser sig lätt i vattenlösning. Citratdelen metaboliseras snabbt vid infusion eller ingestion.

### Absorption

Effekten av koffein från koffeincitrat sätter in inom några minuter efter att infusionen har påbörjats. Efter oral administrering av 10 mg koffeinbas/kg kroppsvikt till prematura nyfödda barn varierade den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) från 6 till 10 mg/liter och den genomsnittliga tiden till dess maximala koncentration

( $t_{max}$ ) uppnåddes varierade från 30 minuter till 2 timmar. Absorptionsgraden påverkas inte av matning med modersmjölk ersättning, men  $t_{max}$  kan förlängas.

### Distribution

Koffein distribueras snabbt till hjärnan efter administrering av koffeincitrat. Koffeinkoncentrationerna i cerebrospinalvätska hos prematura spädbarn är ungefär lika höga som deras plasmanivåer. Koffeins genomsnittliga distributionsvolym ( $V_d$ ) hos nyfödda barn (0,8–0,9 liter/kg) är något högre än hos vuxna (0,6 liter/kg). Det finns inga plasmaproteinbindningsdata tillgängliga för nyfödda eller spädbarn. Hos vuxna rapporteras den genomsnittliga plasmaproteinbindningen *in vitro* vara ungefär 36 %.

Koffein passerar lätt över placentan och in i fostercirkulationen, och utsöndras i bröstmjolk.

### Metabolism

Koffeinmetabolismen hos prematura nyfödda barn är mycket begränsad på grund av deras omogna leverenzymssystem och merparten av den aktiva substansen elimineras via urinen. Cytokrom P450A2 (CYP1A2) i levern är involverat i biotransformationen av koffein hos äldre individer.

Interkonversion mellan koffein och teofyllin har rapporterats hos prematura nyfödda barn. Kaffeinnivåerna är ungefär 25 % av teofyllinnivåerna efter administrering av teofyllin och ungefär 3–8 % av administrerat koffein förväntas omvandlas till teofyllin.

### **Eliminering**

Hos unga spädbarn är elimineringen av koffein mycket långsammare än hos vuxna beroende på omogen lever- och/eller njurfunktion. Hos nyfödda barn elimineras koffein nästan uteslutande genom utsöndring via njurarna. Den genomsnittliga halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) och den fraktion av oförändrat koffein som utsöndras i urinen ( $A_e$ ) är omvänt proportionell mot gestationsålder/postmenstruell ålder. Hos nyfödda barn är  $t_{1/2}$  ungefär 3–4 dagar och  $A_e$  är ungefär 86 % (inom 6 dagar). Vid 9 månaders ålder är koffeinmetabolismen ungefär som den som observerats hos vuxna ( $t_{1/2} = 5$  timmar och  $A_e = 1$  %).

Det har inte genomförts några studier som undersöker koffeins farmakokinetik hos nyfödda barn med lever- eller njurinsufficiens.

Av hänsyn till den ökade risken för ackumulering vid signifikant nedsatt njurfunktion måste den dagliga underhållsdosen sänkas och dosen bestämmas med ledning av mätningar av kaffeinnivån i blod. Hos prematura spädbarn med kolestatisk hepatit har man funnit att halveringstiden för eliminering av koffein är förlängd med förhöjda plasmanivåer som ligger över normalgränsvariationen, vilket talar för särskild försiktighet vid dosering till dessa patienter (se Dosering och Varningar och försiktighet).

## **Prekliniska uppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet visade inte några påtagliga risker för människa. Höga doser inducerade dock krampanfall hos gnagare. Vid terapeutiska doser inducerades vissa beteendeförändringar hos nyfödda råttor, troligtvis till följd av ökat uttryck av adenosinreceptorer, vilket kvarstod upp i vuxen ålder. Koffein visade inte några mutagena eller onkogena risker. Den teratogena potential och de effekter på reproduktionsförmågan som observerats hos djur är inte relevanta för dess indikation hos patientgruppen prematura spädbarn.

## **Innehåll**

Varje ml innehåller 20 mg koffeincitrat (motsvarande 10 mg koffein), citronsyramonohydrat, natriumcitrat, vatten för injektionsvätskor.

## **Blandbarhet**

Detta läkemedel får inte blandas med eller administreras i samma intravenösa kateter som andra läkemedel förutom de som nämns under Hantering, hållbarhet och förvaring

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

Efter att ampullen öppnats ska produkten användas omedelbart.

Den utspädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk kompatibilitet i 24 timmar vid 25 °C och vid 2–8 °C. När läkemedlet administreras tillsammans med infusionsvätskor ska den, av mikrobiologiska skäl, användas omedelbart efter spädning med aseptisk teknik.

Under hela hanteringen av läkemedlet måste strikt aseptisk teknik tillämpas, eftersom det inte finns något konserveringsmedel.

Peyona ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning före administrering. Kassera ampuller som innehåller missfärgad lösning eller synliga partiklar.

Peyona kan antingen användas utan spädning eller utspätt i sterila lösningar för infusion såsom glukos 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalciumglukonat 100 mg/ml (10 %) omedelbart efter att det har dragits upp från ampullen.

Den utspädda lösningen måste vara klar och färglös. Outspädda och utspädda parenterala lösningar måste inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Lösningen får inte användas om den är missfärgad eller innehåller främmande partiklar.

Endast för engångsbruk. Kassera all överbliven, oanvänd lösning i ampullen. Spara inte oanvända lösningar för senare administrering.

## **Förpackningsinformation**

*Infusionsvätska, lösning och oral lösning 20 mg/ml* Klar, färglös vattenlösning  
10 x 1 milliliter ampull (fri prissättning), EF