

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Peyona 20 mg/mL soluzione per infusione e soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene 20 mg di caffeina citrato (pari a 10 mg di caffeina).

Ogni fiala da 1 mL contiene 20 mg di caffeina citrato (pari a 10 mg di caffeina).

Ogni fiala da 3 mL contiene 60 mg di caffeina citrato (pari a 30 mg di caffeina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione orale.

Soluzione acquosa, trasparente ed incolore con pH=4,7.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con caffeina citrato deve essere iniziato sotto il controllo da parte di un medico esperto in cure intensive neonatali. Il trattamento deve essere somministrato soltanto presso un'unità di cure intensive neonatali dotata di attrezzature idonee per la sorveglianza ed il monitoraggio dei pazienti.

Posologia

Il regime di dosaggio raccomandato per i neonati non trattati precedentemente è una dose di attacco di 20 mg di caffeina citrato per kg di peso corporeo da somministrare lentamente attraverso un'infusione endovenosa in un arco di 30 minuti, utilizzando una pompa per infusione a siringa o un altro dispositivo per infusione ad erogazione dosata. Dopo un intervallo di 24 ore, si possono somministrare dosi di mantenimento di 5 mg per kg di peso corporeo ogni 24 ore mediante una lenta infusione endovenosa della durata di 10 minuti. In alternativa, si possono somministrare dosi di mantenimento di 5 mg per kg di peso corporeo per via orale ogni 24 ore, attraverso un sondino nasogastrico.

La dose di attacco raccomandata e le dosi di mantenimento per la caffeina citrato sono riportate nella tabella seguente che precisa anche il rapporto tra il volume di prodotto da somministrare e le dosi somministrate espresse in quantità di caffeina citrato.

La dose espressa come caffeina base è pari alla metà di una dose espressa come caffeina citrato (20 mg di caffeina citrato corrispondono a 10 mg di caffeina base).

	Dose di caffeina citrato (Volume)	Dose di caffeina citrato (mg/kg di peso corporeo)	Via di somministrazione	Frequenza
Dose di attacco	1,0 mL/kg di peso corporeo	20 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 30 minuti)	Una volta soltanto
Dose di mantenimento*	0,25 mL/kg di peso corporeo	5 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 10 minuti) o somministrazione orale	Ogni 24 ore*

* Con inizio 24 ore dopo la dose di attacco

In neonati prematuri che hanno riportato una risposta clinica insufficiente alla dose d'attacco raccomandata può essere somministrata dopo 24 ore una seconda dose di attacco di 10-20 mg/kg di peso corporeo al massimo.

In caso di risposta insufficiente, si possono considerare dosi di mantenimento più elevate, pari a 10 mg/kg di peso corporeo, tenendo presente la possibilità di accumulo della caffeina a causa della sua lunga emivita nei neonati pretermine, e la capacità progressivamente crescente di metabolizzare la caffeina in relazione all'età post-mestruale (vedere paragrafo 5.2). Laddove clinicamente indicato, è necessario monitorare i livelli plasmatici della caffeina. La diagnosi di apnea della prematurità può richiedere una rivalutazione qualora i pazienti non rispondano adeguatamente ad una seconda dose d'attacco o ad una dose di mantenimento pari a 10 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti della dose e monitoraggio

Può essere necessario controllare periodicamente le concentrazioni plasmatiche della caffeina durante il trattamento nei casi di una risposta incompleta o di segni di tossicità.

Inoltre può essere necessario regolare il dosaggio secondo il parere del medico dopo un controllo di routine delle concentrazioni plasmatiche della caffeina in situazioni di rischio quali casi di:

- neonati molto prematuri (<28 settimane di gestazione e/o peso corporeo <1000 g) specialmente quando sono nutriti per via parenterale
- neonati con insufficienza epatica e renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)
- neonati con disturbi convulsivi
- neonati con malattie cardiache note e clinicamente importanti
- neonati trattati contemporaneamente con medicinali di cui sia nota l'interferenza con il metabolismo della caffeina (vedere paragrafo 4.5)
- neonati le cui madri assumono caffeina durante l'allattamento al seno

È consigliabile determinare i livelli basali della caffeina in:

- neonati le cui madri possano aver assunto elevate quantità di caffeina prima del parto (vedere paragrafo 4.4)
- neonati trattati precedentemente con teofillina, che per metabolismo si trasforma in caffeina.

La caffeina presenta un'emivita prolungata nei neonati prematuri ed esiste la possibilità di un accumulo della sostanza, che può rendere necessario il controllo dei neonati trattati per periodi lunghi (vedere paragrafo 5.2).

I campioni di sangue per i controlli devono essere prelevati immediatamente prima della somministrazione successiva in caso di fallimento della terapia, e da 2 a 4 ore dopo la somministrazione precedente nei casi in cui vi sia sospetto di tossicità.

Sebbene non sia stato determinato in letteratura un range di concentrazioni plasmatiche terapeutiche, i livelli di caffeina che sono stati associati ad un beneficio clinico secondo alcuni studi oscillavano tra 8 e 30 mg/L e normalmente non sono state sollevate osservazioni circa la sicurezza con livelli plasmatici inferiori a 50 mg/L.

Durata del trattamento

La durata ottimale del trattamento non è stata stabilita. In un recente ampio studio multicentrico su neonati pretermine è stato indicato un periodo medio di trattamento di 37 giorni.

Nella pratica clinica, il trattamento prosegue solitamente fino ad un'età gestazionale del neonato di 37 settimane, epoca in cui di solito l'apnea di prematurità si risolve spontaneamente. Tuttavia, tale limite può essere rivisto nei singoli casi a giudizio del medico, a seconda della risposta al trattamento o della permanenza di episodi di dispnea nonostante il trattamento, oppure per altre valutazioni cliniche. Si raccomanda di interrompere la somministrazione della caffeina citrato quando il paziente non ha presentato per 5-7 giorni un attacco di apnea importante.

In caso di apnea ricorrente, la somministrazione della caffeina citrato può essere ripresa con un dosaggio di mantenimento oppure con un dosaggio pari alla metà della dose di attacco, a seconda del tempo trascorso tra la sospensione della caffeina citrato e la ricorrenza dell'apnea.

A causa della lenta eliminazione della caffeina in questa popolazione di pazienti, non c'è alcuna necessità di ridurre gradualmente la dose al momento della cessazione del trattamento.

Poiché esiste la possibilità di ricorrenza delle apnee dopo la cessazione del trattamento con caffeina citrato, il controllo del paziente deve proseguire per circa una settimana.

Insufficienza epatica e renale

L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale ed epatica è limitata. In uno studio sulla sicurezza condotto dopo l'autorizzazione, la frequenza delle reazioni avverse in un piccolo numero di neonati molto prematuri affetti da insufficienza renale/epatica sembrava essere superiore rispetto ai neonati prematuri senza insufficienza d'organo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In presenza di insufficienza renale, vi è una maggiore possibilità di accumulo della sostanza. In tale caso è necessaria una dose di mantenimento ridotta della caffeina citrato e tale dosaggio deve essere stabilito in base ai livelli plasmatici della caffeina.

In neonati molto prematuri, la clearance della caffeina non dipende dalla funzione epatica. Il metabolismo epatico della caffeina si sviluppa progressivamente, nel corso delle settimane successive alla nascita, e per i neonati di età maggiore una disfunzione epatica può indicare la necessità di controllare i livelli plasmatici della caffeina e può richiedere qualche aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

La caffeina citrato può essere somministrata sia mediante infusione endovenosa, sia per via orale. Il medicinale non deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, sottocutanea, intratecale o intraperitoneale.

Quando somministrata per via endovenosa, la caffeina citrato deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa controllata, soltanto attraverso una pompa per infusione a siringa o altro dispositivo per infusione ad erogazione dosata. La caffeina citrato può essere usata sia non diluita, sia diluita in soluzioni sterili per infusione quali glucosio 50 mg/mL (5%), cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o calcio gluconato 100 mg/mL (10%) immediatamente dopo il prelievo dalla fiala (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Apnea

L'apnea della prematurità è una diagnosi che si fa per esclusione. Si deve escludere o trattare opportunamente ogni altra possibile causa di apnea (quali disturbi del sistema nervoso centrale, una malattia polmonare primaria, anemia, sepsi, disturbi del metabolismo, anomalie cardiovascolari o apnea ostruttiva) prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato. La mancata risposta terapeutica alla caffeina (da confermare, se necessario, con la misurazione dei livelli plasmatici) potrebbe stare ad indicare un'altra causa dell'apnea.

Consumo di caffeina

Per i neonati da madri che hanno assunto elevate quantità di caffeina prima del parto si devono misurare le concentrazioni plasmatiche basali della caffeina prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato, poiché la caffeina attraversa rapidamente la barriera della placenta e passa nella circolazione fetale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Le madri che allattano neonati trattati con caffeina citrato non devono assumere alimenti e bevande o medicinali contenenti caffeina (vedere paragrafo 4.6), in quanto la caffeina passa nel latte materno (vedere paragrafo 5.2).

Teofillina

Nei neonati trattati precedentemente con teofillina si devono misurare le concentrazioni plasmatiche basali della caffeina prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato in quanto i neonati prematuri metabolizzano la teofillina a caffeina.

Convulsioni

La caffeina è uno stimolante del sistema nervoso centrale e sono stati segnalati episodi di convulsioni in caso di sovradosaggio. È necessario prestare estrema cautela quando si usa la caffeina citrato in neonati con disturbi convulsivi.

Reazioni cardiovascolari

Da studi pubblicati risulta che la caffeina aumenta il ritmo cardiaco, l'output del ventricolo sinistro e lo *stroke volume*. Pertanto, la caffeina citrato deve essere utilizzata con cautela nei neonati con disturbi cardiaci diagnosticati. Esistono prove che la caffeina provoca tachiaritmie in soggetti suscettibili. Nei neonati, di solito si tratta di una semplice tachicardia sinusale. Qualora siano risultati irregolarità del ritmo cardiaco in un tracciato cardiocografico (CTG) prima della nascita, la caffeina citrato deve essere somministrata con cautela.

Insufficienza renale ed epatica

La caffeina citrato deve essere somministrata con cautela nei neonati prematuri con insufficienza renale o epatica. In uno studio sulla sicurezza condotto dopo l'autorizzazione, la frequenza delle reazioni avverse in un piccolo numero di neonati molto prematuri affetti da insufficienza renale/epatica sembrava essere superiore rispetto ai neonati prematuri senza insufficienza d'organo (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). Le dosi devono essere regolate monitorando le concentrazioni plasmatiche della caffeina per evitare effetti tossici in questa popolazione di pazienti.

Enterocolite necrotizzante

L'enterocolite necrotizzante è una causa comune di morbidità e di mortalità nei neonati prematuri. Esistono segnalazioni di un possibile legame tra l'uso delle metilxantine e lo sviluppo dell'enterocolite necrotizzante. Tuttavia non è stato stabilito un nesso causale tra l'uso di caffeina o di altre metilxantine e l'enterocolite necrotizzante. Come per tutti i neonati prematuri, quelli trattati con caffeina citrato devono essere controllati attentamente per lo sviluppo di enterocolite necrotizzante (vedere paragrafo 4.8).

La caffeina citrato deve essere utilizzata con cautela nei neonati affetti da reflusso gastro-esofageo, in quanto il trattamento con tale sostanza può aggravare questa condizione.

La caffeina citrato determina un aumento generale del metabolismo che può tradursi in maggiori esigenze energetiche e nutritive durante il trattamento.

La diuresi e la perdita di elettroliti causate dalla caffeina citrato può rendere necessario correggere eventuali disturbi a carico dei liquidi e degli elettroliti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nei neonati prematuri ha luogo un'inter-conversione tra caffeina e teofillina. Tali principi attivi non devono essere utilizzati contemporaneamente.

Il citocromo P450 1A2 (CYP1A2) è l'enzima principale implicato nel metabolismo della caffeina nella specie umana. Pertanto, la caffeina ha la potenzialità di interagire con principi attivi che rappresentano substrati per il CYP1A2, lo inibiscono o lo inducono. Tuttavia, il metabolismo della caffeina in neonati prematuri è limitato a causa dell'immaturità dei loro sistemi enzimatici epatici.

Sebbene esistano scarsi dati circa le interazioni tra caffeina e altre principi attivi nei neonati prematuri, possono essere necessarie dosi minori di caffeina citrato dopo la contemporanea somministrazione di principi attivi di cui sia stata segnalata la capacità di ridurre l'eliminazione della caffeina negli adulti (quali la cimetidina ed il ketoconazolo), mentre potrebbero essere necessarie dosi maggiori di caffeina citrato dopo una somministrazione contemporanea di principi attivi che favoriscono l'eliminazione della caffeina (quali il fenobarbital e la fenitoina). In caso di dubbi sulle possibili interazioni, si devono misurare le concentrazioni plasmatiche della caffeina.

Poiché un'iperperescita batterica nell'intestino è associata allo sviluppo di enterocolite necrotizzante, la contemporanea somministrazione di caffeina citrato e medicinali che sopprimono la secrezione acida gastrica (antistaminici bloccanti del recettore H2 o inibitori della pompa protonica) può, in teoria, fare aumentare il rischio di enterocolite necrotizzante (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'uso contemporaneo di caffeina e doxapram potrebbe potenziare i loro effetti stimolanti sui sistemi cardio-respiratorio e nervoso centrale. Qualora sia necessario l'uso contemporaneo di tali agenti, il ritmo cardiaco e la pressione arteriosa vanno controllati attentamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In studi con dosi elevate effettuati sugli animali, la caffeina ha mostrato proprietà embriotossiche e teratogene. Tali effetti non sono rilevanti in caso di somministrazione a neonati prematuri per periodi brevi (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La caffeina è escreta nel latte materno e attraversa rapidamente la placenta entrando nella circolazione del feto (vedere paragrafo 5.2).

Le madri che allattano neonati trattati con caffeina citrato non devono assumere alimenti, bevande o medicinali contenenti caffeina.

Nei neonati di madri che hanno assunto elevate quantità di caffeina prima del parto si devono misurare le concentrazioni plasmatiche basali della caffeina prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Gli effetti sulla funzione riproduttiva osservati negli animali non sono rilevanti ai fini dell'indicazione di questa sostanza per la popolazione di neonati pretermine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le nozioni farmacologiche e tossicologiche sulla caffeina e su altre metilxantine consentono di prevedere le possibili reazioni avverse alla caffeina citrato. Gli effetti descritti consistono in una stimolazione del sistema nervoso centrale (SNC) che causa convulsioni, irritabilità, agitazione e nervosismo, effetti cardiaci quali tachicardia, aritmia, ipertensione ed un aumentato *stroke volume*, disturbi del metabolismo e della nutrizione quali iperglicemia. Tali effetti sono dose-correlati e possono richiedere la misurazione dei livelli plasmatici della sostanza ed una riduzione del suo dosaggio.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte nella letteratura pubblicata, relativa ai dati a breve ed a lungo termine, nonché ottenute da uno studio sulla sicurezza condotto dopo l'autorizzazione, ed associabili alla caffeina citrato, sono riportate di seguito secondo la Classificazione per sistemi e organi (MedDRA). La frequenza è definita: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Sepsi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Comune
	Ipoglicemia, crescita stentata, intolleranze alimentari	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni	Non comune
	Irritabilità, nervosismo, agitazione, lesioni cerebrali	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
	Aritmia	Non comune
	Aumento dell'output del ventricolo sinistro e dello <i>stroke volume</i>	Non nota
Patologie gastrointestinali	Rigurgito, aumento dell'aspirato gastrico, enterocolite necrotizzante	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite e/o infiammazione nella sede di somministrazione	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Esami diagnostici	Aumento del flusso di urina, aumento del sodio e del calcio nelle urine, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione della tiroxina	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'enterocolite necrotizzante è una causa comune di morbilità e di mortalità nei neonati prematuri. Esistono segnalazioni di un possibile legame tra l'uso di metilxantine e lo sviluppo dell'enterocolite necrotizzante. Tuttavia, un nesso di causa tra l'uso di caffeina o di altre metilxantine e l'enterocolite necrotizzante non è stato stabilito.

In uno studio in doppio-cieco, controllato con placebo, con somministrazione di caffeina citrato a 85 neonati prematuri (vedere paragrafo 5.1), l'enterocolite necrotizzante è stata diagnosticata nella fase 'cieca' dello studio in due neonati in terapia attiva con caffeina ed in un neonato trattato con placebo, ed in tre neonati trattati con caffeina durante la fase *open-label* dello studio. Tre dei neonati che hanno sviluppato enterocolite necrotizzante durante lo studio sono deceduti. Un ampio studio multicentrico (n=2006), volto ad osservare l'esito a lungo termine di neonati prematuri trattati con caffeina citrato (vedere paragrafo 5.1), non ha evidenziato un aumento della frequenza dell'enterocolite necrotizzante nel gruppo trattato con caffeina rispetto a quanto osservato nel gruppo trattato con placebo. Come per tutti i neonati prematuri, quelli trattati con caffeina citrato devono essere seguiti attentamente per lo sviluppo di enterocolite necrotizzante (vedere paragrafo 4.4).

Sono state osservate lesioni cerebrali, convulsioni e sordità, ma queste erano più frequenti nel gruppo trattato con placebo.

La caffeina può sopprimere la sintesi di eritropoietina e quindi ridurre la concentrazione dell'emoglobina qualora utilizzata per un trattamento prolungato.

Nei neonati sono state osservate diminuzioni transitorie della tiroxina (T4) all'inizio della terapia, ma queste non si sono mantenute durante la terapia di mantenimento.

Le evidenze disponibili non indicano alcuna reazione avversa a lungo termine della terapia neonatale con caffeina per quanto riguarda l'esito dello sviluppo neurologico, la crescita o i sistemi cardiovascolare, gastrointestinale o endocrino. La caffeina non sembra aggravare l'ipossia cerebrale o acuire qualsiasi danno ad essa conseguente, sebbene tale possibilità non si possa escludere del tutto.

Altre popolazioni speciali

In uno studio sulla sicurezza condotto dopo l'autorizzazione, su 506 neonati prematuri trattati con Peyona, sono stati ottenuti dati di sicurezza per 31 neonati molto prematuri con insufficienza renale/epatica. Le reazioni avverse sembravano essere più frequenti in questo sottogruppo con insufficienza d'organo, rispetto agli altri neonati in osservazione che non presentavano insufficienza d'organo. Le patologie cardiache (tachicardia, compreso un singolo caso di aritmia) erano i disturbi riportati con maggiore frequenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dalla letteratura risulta che in seguito a sovradosaggio i livelli plasmatici della caffeina erano compresi tra 50 mg/L e 350 mg/L circa.

Sintomatologia

I segni ed i sintomi riportati in letteratura, dopo un sovradosaggio di caffeina in neonati prematuri, consistono in iperglicemia, ipokaliemia, tremori alle estremità, agitazione, ipertonia, opistotono, movimenti tonico-clonici, convulsioni, tachipnea, vomito, irritazione gastrica, emorragia gastrointestinale, piressia, nervosismo, aumento dell'azoto nel sangue, aumento dei globuli bianchi, movimenti immotivati della mascella e della labbra. È stato segnalato un caso di sovradosaggio da caffeina, complicato dallo sviluppo di emorragia intraventricolare e con sequele neurologiche di lunga durata. Non è stato riportato alcun caso di decesso in neonati prematuri associabile ad un sovradosaggio di caffeina.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio da caffeina è principalmente sintomatico e di supporto. È necessario controllare le concentrazioni plasmatiche del potassio e del glucosio e correggere l'ipokaliemia e l'iperglicemia. È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche della caffeina diminuiscono dopo una trasfusione. Le convulsioni si possono trattare con somministrazione endovenosa di agenti anticonvulsivi (diazepam o un barbiturico come il sodio pentobarbital o il fenobarbital).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalitici, derivati della xantina, codice ATC: N06BC01

Meccanismo d'azione

La caffeina è strutturalmente legata alle metilxantine teofillina e teobromina.

La maggior parte dei suoi effetti è stata attribuita all'antagonismo dei recettori dell'adenosina, sia il sottotipo A₁ sia il sottotipo A_{2A}, dimostrato attraverso saggi sui legami dei recettori ed osservato a concentrazioni prossime a quelle terapeutiche per la presente indicazione.

Effetti farmacodinamici

L'azione principale della caffeina è la stimolazione del SNC. Questo è il principio dell'effetto della caffeina nell'apnea della prematurità, per la quale azione sono stati proposti vari meccanismi, tra cui: (1) una stimolazione dei centri della respirazione (2) un aumento della ventilazione minuto, (3) una riduzione della soglia per l'ipercapnia, (4) un'aumentata risposta all'ipercapnia, (5) un aumentato tono muscolare, (6) una ridotta fatica diaframmatica, (7) un aumento della velocità del metabolismo, e (8) un aumentato consumo di ossigeno.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica della caffeina citrato è stata valutata mediante uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco che comparava la caffeina citrato al placebo in 85 neonati prematuri (età gestazionale 28 - <33 settimane) affetti da apnea della prematurità. I neonati sono stati trattati con una dose endovenosa di attacco di 20 mg/kg di caffeina citrato. Successivamente è stata somministrata loro una dose quotidiana di mantenimento di 5 mg/kg di caffeina citrato per via endovenosa o orale (attraverso un sondino) per un tempo fino a 10-12 giorni. Il protocollo consentiva di "salvare" i neonati con una terapia a base di caffeina citrato *open-label* qualora l'apnea fosse rimasta incontrollata. In tale caso, i neonati venivano trattati con una seconda dose di attacco pari a 20 mg/kg di caffeina citrato dopo il giorno 1 del trattamento e prima del giorno 8 del trattamento.

I giorni senza apnea, osservati con il trattamento a base di caffeina citrato, erano più numerosi (3,0 giorni, contro 1,2 giorni per il placebo; p=0,005); inoltre, è stata osservata una percentuale maggiore di neonati senza apnea per ≥ 8 giorni (caffeina: 22% contro placebo: 0%).

Un recente ampio studio multicentrico controllato con placebo (n=2006) ha studiato gli esiti a breve ed a lungo termine (18-21 mesi) in neonati prematuri trattati con caffeina citrato. I bambini allocati al trattamento con caffeina citrato hanno ricevuto una dose d'attacco per via endovenosa pari a 20 mg/kg, seguita da una dose quotidiana di mantenimento di 5 mg/kg. In caso di persistenza dell'apnea, la dose quotidiana di mantenimento poteva essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg/kg di caffeina citrato. Le dosi di mantenimento sono state aggiustate settimanalmente in base alle variazioni del peso corporeo e potevano essere somministrate per via orale quando il neonato era in grado di tollerare un'alimentazione enterale completa. Il trattamento con caffeina ha fatto diminuire la percentuale di displasia broncopulmonare [odds ratio (95% IC) 0,63 (0,52 - 0,76)] ed ha migliorato la percentuale della sopravvivenza senza disabilità neurologica e dello sviluppo [odds ratio (95% ICI) 0,77 (0,64 - 0,93)].

L'entità e la direzione dell'effetto della caffeina sui decessi differiva a seconda del grado di supporto respiratorio di cui i neonati avevano bisogno al momento della randomizzazione, ad indicazione di un maggior beneficio conseguito da parte dei neonati che hanno avuto il supporto [odds ratio (95% IC) per decessi e disabilità, vedere la tabella seguente].

Decessi o disabilità, a seconda del sottogruppo di supporto respiratorio all'ingresso dello studio

Sottogruppi	Odds ratio (95% IC)
Nessun supporto	1,32 (0,81 - 2,14)
Supporto non invasivo	0,73 (0,52 - 1,03)
Tubo endotracheale	0,73 (0,57 - 0,94)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La caffeina citrato si dissocia rapidamente in soluzione acquosa. La quota citrato viene metabolizzata rapidamente dopo infusione o ingestione.

Assorbimento

La comparsa d'azione della caffeina nella caffeina citrato avviene entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione. Dopo somministrazione orale di 10 mg di caffeina base/kg di peso corporeo a neonati prematuri, il picco della concentrazione plasmatica di caffeina (C_{max}) era compreso tra 6 e 10 mg/L ed il tempo medio al raggiungimento del picco della concentrazione (t_{max}) era compreso tra 30 min e 2 h. Il grado di assorbimento non è influenzato dall'allattamento artificiale, ma la t_{max} ne può risultare allungata.

Distribuzione

Dopo somministrazione di caffeina citrato, la caffeina si distribuisce rapidamente nel cervello. Le concentrazioni di caffeina nel liquido cerebrospinale dei neonati prematuri si avvicinano alle concentrazioni presenti nei loro livelli plasmatici. Il volume medio di distribuzione (V_d) della caffeina nei neonati (0,8-0,9 L/kg) è leggermente più elevato di quanto lo sia negli adulti (0,6 L/kg). I dati relativi ai legami con le proteine plasmatiche non sono disponibili per i neonati o per i lattanti. Negli adulti, il legame medio con le proteine plasmatiche *in vitro* è stato indicato in misura di circa il 36%.

La caffeina attraversa rapidamente la placenta per entrare nella circolazione fetale ed è eliminata nel latte materno.

Biotrasformazione

Il metabolismo della caffeina nei neonati prematuri è molto limitato a causa dell'imaturità dei sistemi enzimatici epatici di questi ultimi e la maggior parte del principio attivo viene eliminato attraverso le urine. Il citocromo epatico P450 1A2 (CYP1A2) svolge un ruolo nella biotrasformazione della caffeina nei soggetti di età maggiore.

È stata segnalata inter-conversione tra caffeina e teofillina in neonati prematuri; dopo somministrazione di teofillina, i livelli della caffeina risultano pari a circa il 25% dei livelli della teofillina ed è prevedibile che circa il 3-8% della caffeina somministrata si converta in teofillina.

Eliminazione

Nei lattanti, l'eliminazione della caffeina è molto più lenta di quanto non lo sia negli adulti a causa dell'immaturità della loro funzione epatica e/o renale. Nei neonati, la clearance della caffeina avviene quasi interamente per escrezione renale. L'emivita media ($t_{1/2}$) e la frazione della caffeina eliminata immodificata attraverso le urine (A_e) nei lattanti sono inversamente proporzionali alla loro età gestazionale/postmestruale. Nei neonati, la $t_{1/2}$ è di circa 3-4 giorni mentre la A_e è pari a circa l'86% (entro 6 giorni). All'età di 9 mesi, il metabolismo della caffeina si avvicina a quanto osservato negli adulti ($t_{1/2} = 5$ ore e $A_e = 1\%$).

Non sono stati effettuati studi volti ad esaminare la farmacocinetica della caffeina in neonati con insufficienza epatica o renale.

In presenza di un'insufficienza renale importante, in considerazione della possibilità di accumulo della sostanza, è necessario utilizzare una dose di mantenimento ridotta di caffeina e la scelta di tale dose deve essere guidata da misurazioni della caffeina nel sangue. Nei neonati prematuri con epatite colestatica è stata osservata un'emivita di eliminazione della caffeina più lunga, con un aumento dei livelli plasmatici al di sopra dei limiti normali di variazione, a suggerimento della necessità di usare una particolare cautela nel dosaggio del medicinale in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi gravi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute con caffeina. Tuttavia, con dosi elevate sono state indotte convulsioni nei topi. Con i dosaggi terapeutici sono state indotte alcune alterazioni comportamentali in ratti neonati, molto probabilmente in conseguenza di un'aumentata espressione del recettore dell'adenosina che è persistita anche in età adulta. È stato dimostrato che la caffeina è priva di rischio mutageno ed oncogeno. Il potenziale teratogeno della caffeina ed i suoi effetti sulla funzione riproduttiva, osservati negli animali, non sono rilevanti ai fini dell'indicazione di questa sostanza per la popolazione di neonati prematuri.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato nella medesima linea endovenosa con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala.

La compatibilità chimica e fisica della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a 25°C ed a 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, se somministrato mediante soluzioni per infusione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la sua diluizione con tecnica asettica.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala da 1 mL di vetro trasparente tipo I

Fiala da 3 mL di vetro trasparente tipo I

Confezione da 10 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È necessario mantenere rigorosamente una tecnica asettica durante la manipolazione del medicinale poiché questo non contiene alcun conservante.

Prima della somministrazione, Peyona deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle e alterazione del colore. Le fiale contenenti soluzione di colore alterato o particelle visibili devono essere scartate.

Peyona può essere utilizzato senza diluizione oppure diluito in soluzioni sterili per infusione quale glucosio 50 mg/mL (5%) o sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o calcio gluconato 100 mg/mL (10%) immediatamente dopo il prelievo dalla fiala.

La soluzione diluita deve risultare trasparente ed incolore. Le soluzioni per uso parenterale non diluite e diluite devono essere ispezionate visivamente prima dell'uso per la presenza di particelle e di alterazione del colore. La soluzione non deve essere utilizzata se ha un colore alterato o in presenza di particelle estranee.

Soltanto per uso singolo. Eventuali residui non utilizzati rimasti nella fiala devono essere scartati. Il prodotto inutilizzato non deve essere conservato allo scopo di riutilizzarlo in seguito.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI SpA

Via Palermo 26/A

43122 Parma

ITALIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/528/002 fiale da 1 mL

EU/1/09/528/001 fiale da 3 mL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/07/2009

Data del rinnovo più recente: 03/03/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Gonzagagasse 16/16
1010 Wien
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con le Autorità nazionali competenti il testo finale per un cartello da esporre nelle unità di terapia intensiva neonatale. Tale

cartello dovrà indicare gli elementi chiave seguenti e dovrà essere fornito a tutte le unità di terapia intensiva neonatale dove si prevede l'uso del medicinale al suo lancio:

- Che Peyona è utilizzato per il trattamento dell'apnea primaria
- Che il trattamento con Peyona deve essere effettuato presso un'unità di terapia intensiva neonatale e deve essere eseguito e controllato da un medico esperto in terapia intensiva neonatale.
- Dettagli circa le dosi iniziali e di mantenimento, e che è possibile che si verifichi un accumulo di caffeina nei neonati prematuri a causa della sua lunga emivita.
- Che la dose di caffeina espressa come caffeina base corrisponde alla metà della dose di caffeina espressa come caffeina citrato (20 mg di caffeina citrato corrispondono a 10 mg di caffeina base) e che le prescrizioni devono indicare con chiarezza che viene somministrata caffeina citrato.
- Che il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala e che eventuali residui di prodotto non utilizzato rimasti nella fiala devono essere smaltiti.
- Che può essere necessario determinare i livelli plasmatici basali a causa di un aumentato rischio di tossicità del prodotto se
 - o Il neonato è stato precedentemente trattato con teofillina
 - o La madre ha consumato notevoli quantità di caffeina prima del parto o dell'allattamento
- Che la caffeina e la teofillina non devono essere somministrate contemporaneamente
- Che, in caso di uso concomitante di caffeina e doxapram, il paziente deve essere controllato attentamente
- Che possono essere necessari un ulteriore controllo della caffeina plasmatica ed un aggiustamento del dosaggio in situazioni di rischio quali i neonati prematuri:
 - o con epatite colestatica
 - o con un deterioramento renale significativo
 - o con disturbi epilettici
 - o con una cardiopatia
 - o con età gestazionale inferiore a 28 settimane e/o peso corporeo <1000 g specialmente se nutriti per via parenterale
 - o trattati contemporaneamente con medicinali di cui sia nota l'interferenza nel metabolismo della caffeina
- Che è possibile l'insorgenza di disturbi cardiaci (incluse le aritmie) nei neonati con un disturbo cardiaco pre-esistente
- Che tutti gli effetti indesiderati di cui si sospetta la presenza devono essere segnalati secondo quanto previsto dalle relative disposizioni nazionali.
- In particolare, in caso di sospetto di convulsioni, attacchi epilettici, enterocolite necrotizzante, segni e sintomi di astinenza da caffeina, diminuzione anomala della crescita ponderale o interazioni con altri medicinali che possano essere associati all'uso della caffeina citrato, questi devono essere segnalati a <inserire il nome e l'indirizzo locali di Chiesi Farmaceutici S.p.A.>

Prima del lancio del prodotto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà con il CHMP e, se necessario, anche con le Autorità nazionali competenti, il testo di una circolare diretta agli Operatori sanitari e si assicurerà che questa sia inviata a tutti i medici esperti in cure intensive neonatali prima o al momento del lancio del medicinale in ciascuno Stato membro.