

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ПЕЙОНА (PEYONA)

МНН: Кофеин
Общая характеристика
Прозрачный раствор без видимых механических частиц.
Состав лекарственного средства
Каждая ампула 1 мл содержит: кофеина цитрат 20,0 мг (эквивалент 10,0 мг кофеина); вспомогательные вещества: кислоты лимонной моногидрат, натрия цитрат, вода для инъекций до 1,0 мл.
Форма выпуска
Раствор для инфузий и для приема внутрь 20 мг/мл
Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики, производные ксантина.
Код АТХ: No6BC01.
Фармакологические свойства
Фармакодинамика

По структуре кофеин схож с метилксантинами теофиллином и теобромином. Большинство его эффектов связано с блокадой аденозиновых рецепторов подтипов A₁ и A_{2a}, что было продемонстрировано в исследовании связывания с рецепторами и наблюдалось в концентрациях, приближающихся к тем, которые достигаются после введения терапевтических доз для данного показания. Основной эффект кофеина заключается в стимуляции центральной нервной системы. Это лежит в основе активности кофеина при апноэ недоношенных, когда он, предположительно, оказывает следующие эффекты: (1) стимуляция дыхательного центра, (2) увеличение минутной вентиляции, (3) снижение порога чувствительности к гиперкапнии, (4) усиление ответа на гиперкапнию, (5) повышение тонуса скелетных мышц, (6) уменьшение слабости диафрагмы, (7) увеличение скорости основного обмена и (8) увеличение потребления кислорода.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность кофеина цитрата оценивалась в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании, в котором сравнивали кофеина цитрат и плацебо у 85 недоношенных новорожденных (гестационный возраст от 28 до < 33 недель) с апноэ при преждевременных родах. Новорожденных назначали нагрузочную дозу кофеина цитрата 20 мг/кг внутривенно. Затем назначали поддерживающую суточную дозу 5 мг/кг кофеина цитрата внутривенно или перорально (через желудочный зонд) на протяжении 10–12 дней. Согласно протоколу допускалось открытое введение кофеина цитрата в качестве дополнительной терапии в том случае, когда апноэ становилось неконтролируемым. В этом случае пациентам назначалась повторная нагрузочная доза кофеина цитрата 20 мг/кг после 1 дня лечения и до 8 дня лечения. Число дней без эпизодов апноэ в группе кофеина цитрата было больше (3,0 дня против 1,2 дня в группе плацебо; p = 0,005); более высоким был процент больных, не имевших признаков апноэ ≥8 дней (группа кофеина 22%, группа плацебо 0%). В недавно проведенном большом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (n = 2006) изучали ближайшие и отдаленные (18–21 месяц) эффекты кофеина цитрата у недоношенных новорожденных. Дети, рандомизированные в группу кофеина цитрата, получали нагрузочную дозу 20 мг/кг внутривенно, с последующей поддерживающей суточной дозой 5 мг/кг. Если признаки апноэ сохранялись, то поддерживающую суточную дозу можно было увеличивать до максимума 10 мг/кг. Поддерживающая доза еженедельно корректировалась при изменении массы тела; а также можно было перейти на пероральный прием, если ребенок хорошо переносил полное энтеральное питание. Терапия кофеином снижала частоту бронхолегочной дисплазии [вероятность успешного исхода (95% ДИ (доверительный интервал)) 0,63 (0,52 до 0,76)] и приводила к улучшению выживаемости без задержки нейрорасхического развития [вероятность успешного исхода (95% ДИ) 0,77 (0,64 до 0,93)]. Выраженность и направления действия кофеина на смертность и инвалидизацию различили в зависимости от степени респираторной поддержки, необходимой на момент рандомизации, указывая на более выраженную пользу терапии у детей, получавших респираторную поддержку. [Вероятность успешного исхода (95% ДИ) касательно смертности и инвалидизации, см. таблицу ниже].

Смертность или инвалидизация в зависимости от вида респираторной поддержки на момент включения в исследование

Подгруппы	Вероятность успешного исхода (95% ДИ)
Без поддержки	1,32 (0,81 – 2,14)
Неинвазивная поддерживающая вентиляция	0,73 (0,52 – 1,03)
Эндотрахеальная интубация	0,73 (0,57 – 0,94)

Фармакокинетика

Кофеина цитрат легко диссоциирует в водных растворах. Цитрат быстро метаболизируется при инфузии или при приеме внутрь.

Всасывание

Действие кофеина наблюдается в течение нескольких минут после начала инфузии. После приема внутрь 10 мг кофеина на кг массы тела у недоношенных новорожденных максимальная концентрация кофеина (C_{max}) в плазме находилась в диапазоне от 6 до 10 мг/л, среднее время достижения максимальной концентрации (t_{max}) находилось в диапазоне от 30 мин до 2 ч. Степень всасывания не зависит от состава искусственной смеси, но t_{max} может увеличиваться.

Распределение

Кофеин быстро достигает головного мозга при назначении кофеина цитрата. Концентрация кофеина в спинномозговой жидкости у недоношенных новорожденных приблизительно равна его концентрации в плазме. Средний объем распределения (V_d) кофеина у грудных детей (0,8–0,9 л/кг) несколько больше, чем у взрослых (0,6 л/кг). Данные о связывании с белками плазмы у новорожденных или грудных детей отсутствуют. У взрослых среднее связывание с белками плазмы *in vitro* составляет приблизительно 36%.

Кофеин легко проникает через плаценту в кровотоки плода и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Метаболизм кофеина у недоношенных новорожденных весьма ограничен из-за незрелости ферментных систем печени, и большая часть активного вещества выводится с мочой. Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) печени участвует в метаболизме кофеина у взрослых. Сообщалось о взаимопревращении кофеина и теофиллина у недоношенных новорожденных; после назначения теофиллина уровень содержания кофеина составляет приблизительно 25% от уровня содержания теофиллина; можно ожидать, что приблизительно 3–8% введенного кофеина превратятся в теофиллин.

Выведение

У детей первого года жизни выведение кофеина протекает значительно медленнее, чем у взрослых из-за функциональной незрелости печени и/или почек. У новорожденных клиренс кофеина полностью обеспечивается выведением с мочой. Средний период полувыведения (t_{1/2}) и фракция кофеина, выводящаяся в неизмененном виде с мочой (A_u), у грудных детей имеет обратную корреляцию с гестационным/постменструальным возрастом. У новорожденных период полувыведения t_{1/2} составляет приблизительно 3–4 дня и A_u – приблизительно 86% (в течение 6 дней). К возрасту 9 месяцев метаболизм кофеина у детей приблизительно равен метаболизму у взрослых (t_{1/2} = 5 часов и A_u = 1%). Не проводились исследования фармакокинетики кофеина у новорожденных с печеночной и почечной недостаточностью. При наличии тяжелой почечной недостаточности, и с учетом повышения потенциала кумуляции, необходимо уменьшать суточную поддерживающую дозу кофеина, при выборе дозы необходимо руководствоваться результатами определения концентрации кофеина в крови. У недоношенных новорожденных с холестатическим гепатитом обнаруживается удлинение периода полувыведения кофеина с повышением уровня его концентрации в плазме выше нормального уровня, что предполагает особое внимание при выборе доз у таких пациентов.

Показания

Лечение первичной остановки дыхания (апноэ) у недоношенных новорожденных.

Способ применения и дозы

Начинать лечение кофеина цитратом необходимо под наблюдением врача, имеющего опыт работы в неонатологическом отделении интенсивной терапии. Препарат следует применять только в неонатологическом отделении интенсивной терапии, которое оснащено соответствующим оборудованием, обеспечивающим тактику ведения больных и мониторинг.

Дозирование

Рекомендуемый режим дозирования у грудных детей, ранее не получавших лечение: нагрузочная доза кофеина цитрата 20 мг на кг массы тела путем медленной внутривенной инфузии в течение 30 минут при помощи шприцевого инфузомата или другого прибора для дозированной инфузии. По истечении 24-часового интервала назначается поддерживающая доза 5 мг на кг массы тела путем медленной внутривенной инфузии в течение 10 минут; инфузию повторяют каждые 24 часа. Альтернативно поддерживающая доза 5 мг на кг массы тела может быть назначена для приема внутрь при помощи назогастрального зонда каждые 24 часа. Рекомендуемые нагрузочные и поддерживающие дозы кофеина цитрата приведены в следующей таблице, в которой приведено соответствие между объемом инъекции и введенной дозой кофеина цитрата. Доза, в пересчете на кофеин-основание, составляет половину дозы кофеина цитрата (20 мг кофеина цитрата эквивалентны 10 мг кофеина основания).

	Доза кофеина цитрата (объем)	Доза кофеина цитрата (мг/на кг массы тела)	Способ введения	Частота
Нагрузочная доза	1,0 мл/кг массы тела	20 мг/кг массы тела	Внутривенная инфузия (в течение 30 минут)	Однократно
Поддерживающая доза*	0,25 мл/кг массы тела	5 мг/кг массы тела	Внутривенная инфузия (в течение 10 минут) или прием внутрь	Каждые 24 часа*

* начиная через 24 часа после нагрузочной дозы

Недоношенным новорожденным с недостаточным клиническим ответом на рекомендованную нагрузочную дозу после истечения 24 часов может быть назначена повторная нагрузочная доза максимально 10–20 мг/кг. Более высокие нагрузочные дозы 10 мг/на кг массы тела можно вводить только в том случае, если не наблюдается улучшение, принимая во внимание возможность кумуляции кофеина из-за его большого периода полувыведения у недоношенных новорожденных и прогрессивно увеличивающуюся способность к метаболизму кофеина в зависимости от постменструального возраста. По клиническим показаниям следует мониторировать концентрацию кофеина в плазме. Необходимо заново пересмотреть поставленный диагноз апноэ у недоношенных новорожденных, если пациенты недостаточно отвечают на вторую нагрузочную дозу или на поддерживающие дозы 10 мг/кг/сутки.

Коррекция дозы и мониторинг

Необходимо периодически контролировать концентрацию кофеина в плазме в ходе лечения, особенно, если не наблюдается улучшения или появились признаки токсичности.

Кроме того, может потребоваться коррекция дозы по усмотрению врача, после рутинного мониторинга концентраций кофеина в плазме в ситуациях повышенного риска, таких как:

- глубоко недоношенные дети (< 28 недель гестации и/или с массой тела < 1000 г), особенно получающие парентеральное питание
- дети с печеночной и почечной недостаточностью
- дети с судорожными расстройствами
- дети с доказанной и клинически значимой патологией сердца
- дети, одновременно получающие дополнительное лечение лекарственными средствами, которые могут влиять на метаболизм кофеина
- дети, матери которых употребляют кофеин в период грудного вскармливания

Следует определять исходные концентрации кофеина у следующих пациентов:

- дети, матери которых могли употреблять кофеин в больших количествах до момента их рождения
- дети, ранее получавшие теофиллин, который метаболизируется с образованием кофеина.

У недоношенных новорожденных период полувыведения кофеина удлинен, существует возможность кумуляции препарата, что может потребовать мониторинга новорожденных, длительно получающих этот препарат.

Пробы крови для определения концентраций следует брать непосредственно перед введением следующей дозы в случаях отсутствия терапевтического отклика на лечение, и только через 2–4 часа после введения предшествующей дозы при подозрении на токсическое действие.

В литературных источниках диапазон терапевтических концентраций кофеина в плазме крови не обозначен, однако в исследованиях, показавших клинический эффект кофеина, концентрация составляла от 8 до 30 мг/л; при концентрации кофеина в плазме менее 50 мг/л проблем с безопасностью обычно не возникало.

Длительность лечения

Оптимальная длительность лечения не установлена. Сообщалось о среднем периоде лечения в 37 дней, исходя из данных недавнего многоцентрового исследования с участием недоношенных новорожденных.

В клинической практике лечение продолжают до достижения ребенком постменструального возраста 37 недель, к этому периоду приступы апноэ недоношенных проходят спонтанно. Однако данный предел можно пересмотреть в зависимости от клинической ситуации, в индивидуальных случаях в зависимости от реакции на лечение, продолжения приступов апноэ, несмотря на лечение, или по другим клиническими соображениям. Рекомендуется прекратить применение кофеина цитрата, если в течение 5–7 дней у пациента не наблюдается значимых приступов апноэ.

Если у пациентов наблюдается рецидив апноэ, то лечение кофеина цитратом возобновляют либо в поддерживающей дозе, либо в половине нагрузочной дозы, в зависимости от интервала времени, прошедшего с момента отмены кофеина цитрата и до момента рецидива апноэ.

Поскольку кофеин медленно выводится у данной группы пациентов, нет необходимости в постепенном уменьшении дозы при окончании лечения. В виду того, что существует риск рецидива апноэ после прекращения лечения кофеина цитратом, следует продолжить наблюдение за пациентом на протяжении примерно еще недели.

Печеночная и почечная недостаточность

Имеется ограниченный опыт применения у пациентов с печеночной/почечной недостаточностью. В пострегистрационном исследовании безопасности частота побочных эффектов у небольшого числа глубоко недоношенных новорожденных с печеночной/почечной недостаточностью была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без поражения органов. Если присутствует почечная недостаточность, то риск кумуляции возрастает. Необходимо снизить суточную поддерживающую дозу кофеина цитрата, и она должна назначаться только после определения концентрации кофеина в плазме крови.

У глубоко недоношенных детей клиренс кофеина не зависит от функции печени. Метаболизм кофеина в печени формируется постепенно в течение нескольких недель после рождения. У грудных детей более старшего возраста при наличии заболеваний печени может потребоваться определение концентрации кофеина в плазме и коррекция дозы.

Способ применения

Кофеина цитрат можно назначать в виде внутривенной инфузии и внутрь. Препарат не может быть назначен внутримышечно, подкожно, интратекально, а также в виде внутрибрюшинной инъекции.

Если используют внутривенное введение, то кофеина цитрат вводят в виде контролируемой внутривенной инфузии при помощи шприцевого инфузомата или другого прибора для дозированной инфузии. Кофеина цитрат можно использовать как без разбавления, так и в разведении следующими стерильными препаратами: глюкоза 50 мг/мл (5%), или натрия хлорид 9 мг/мл (0,9%), или кальция глюконат 100 мг/мл (10%), сразу же после извлечения из ампулы.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Известные данные фармакологии и токсикологии кофеина и других метилксантинов позволяют прогнозировать возможные побочные реакции кофеина цитрата. Описанные эффекты включают стимуляцию центральной нервной системы, проявляющуюся судорогами, возбудительностью, возбужденным состоянием, синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, воздействие на сердечно-сосудистую систему с симптомами тахикардии, аритмии, артериальной гипертензии и увеличением ударного объема, а также нарушения питания и метаболизма. Данные эффекты дозозависимые, и поэтому существует необходимость определения концентрации кофеина в плазме крови и уменьшения дозы.

Таблица побочных реакций

Побочные реакции кофеина цитрата, опубликованные в литературе и полученные в пострегистрационном исследовании безопасности, перечислены ниже согласно классу систем органов и предпочтительным терминам (MedDRA). Их частота определяется как: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 до < 1/100), редко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).

Класс системы органов	Побочная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Сепсис	Неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности	Редко
Нарушения питания и обмена веществ	Гипергликемия	Часто
	Гипогликемия, плохая прибавка в массе тела, пищевая непереносимость	Неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Судороги	Нечасто
	Раздражительность, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, возбужденное состояние, поражение головного мозга	Неизвестна
Нарушения со стороны органов слуха и равновесия	Глухота	Неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Часто
	Аритмия	Нечасто
	Увеличение выброса левого желудочка, увеличение ударного объема	Неизвестна
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Отрыжка, увеличение объема желудочного аспирата, некротизирующий энтероколит	Неизвестна
Нарушения общего состояния и реакции в месте введения	Раздражение и воспаление в месте инфузии, флебит	Часто
Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях	Увеличение диуреза, увеличение содержания натрия и кальция в моче, снижение уровня гемоглобина, снижение уровня тироксина	Неизвестна

Описание отдельных побочных реакций

Некротизирующий энтероколит является частой причиной заболеваемости и смертности у недоношенных новорожденных. Существуют сведения о возможной связи между использованием метилксантинов и развитием некротизирующего энтероколита. Однако причинно-следственная связь между назначением кофеина и других метилксантинов и развитием некротизирующего энтероколита не установлена. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании кофеина цитрата при участии 85 недоношенных новорожденных был диагностирован некротизирующий энтероколит в слепой фазе исследования у двух детей в группе активного лечения и у одного ребенка в группе плацебо; и в фазе открытого лечения еще у троих детей в группе кофеина. Трое детей, у которых развился некротизирующий энтероколит в ходе исследования, умерли. В большом многоцентровом исследовании отдаленных исходов у 2006 недоношенных новорожденных, получавших лечение кофеина цитратом, не было выявлено повышения частоты некротизирующего энтероколита по сравнению с группой плацебо. Недоношенных новорожденных, получающих кофеина цитрат, следует тщательно наблюдать на предмет развития некротизирующего энтероколита. Также наблюдались поражения головного мозга, судороги и глухота, однако более часто в группе плацебо. Кофеин может подавлять синтез эритропозтина, что снижает концентрацию гемоглобина при длительном лечении. У грудных детей в начале терапии преходящие случаи понижения тироксина (T₄), но они исчезали при дальнейшей терапии. Доступные данные о лечении кофеином не свидетельствуют об имеющихся повреждениях у новорожденных в отношении развития неврологического исхода, плохого прибавления в массе тела, нарушений сердечно-сосудистой системы, системы ЖКТ и эндокринной системы. Предполагается, что кофеин не может ухудшить состояние гипоксии мозга или усилить имеющиеся повреждения, хотя данная возможность не исключается.

Другие специальные популяции

В пострегистрационном исследовании безопасности 506 недоношенных новорожденных получали Пейону. Получены данные по безопасности у 31 недоношенного новорожденного с почечной/печеночной недостаточностью. Частота побочных реакций у небольшого числа сильно недоношенных новорожденных с почечной/печеночной недостаточностью была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без поражения органов. В основном, сообщалось о сердечных нарушениях (тахикардия, включая один случай аритмии).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу и к любому вспомогательному веществу.

Передозировка

По опубликованным данным передозировка кофеина у недоношенных новорожденных наблюдалась при его концентрации в плазме от 50 мг/л до 350 мг/л.

Симптомы

По данным литературы признаки и симптомы передозировки кофеина, возникающие у недоношенных новорожденных, включают гипергликемию, гипокалиемию, мелкое дрожание конечностей, возбужденное состояние, гипертонию, опистотонус, тонико-клонические судороги, судороги, тахипноэ (учащенное дыхание), тахикардию, рвоту, раздражение желудка, желудочно-кишечное кровотечение, лихорадку, дрожание, повышение уровня мочевины в крови, лейкоцитоз, непроизвольные движения челюстей и губ. Сообщалось об одном случае передозировки кофеином, осложнившимся внутрижелудочковым кровоизлиянием с отдаленными неврологическими осложнениями. Случаев гибели недоношенных новорожденных, ассоциированных с передозировкой кофеина, не описано.

Лечение

Лечение передозировки кофеином первоначально симптоматическое и поддерживающее. Необходимо наблюдать за уровнем содержания калия и глюкозы и корректировать при появлении гипокалиемии и гипергликемии. Как было показано, концентрация кофеина в плазме снижается при обменном переливании. Судороги можно устранить путем внутривенного введения антиконвульсантов (диазепама или барбитуратов, таких как, фенobarбитал натрия или фенobarбитал).

Меры предосторожности

Апноэ (остановка дыхания)

Апноэ недоношенных является диагнозом исключения. Другие причины апноэ (например, повреждение центральной нервной системы, врожденная болезнь легких, анемия, сепсис, нарушение обмена веществ, сердечно-сосудистые аномалии или обструктивное апноэ) необходимо исключить или предварительно вылечить до начала назначения кофеина цитрата. Отсутствие реакции на лечение кофеина цитратом (подтверждается, при необходимости, определением концентрации в плазме) может служить подтверждением того, что апноэ вызвано другой причиной.

Потребление кофеина

У новорожденных, чьи матери до родов употребляли большое количество кофеина, необходимо определять исходную концентрацию кофеина в плазме до начала лечения кофеина цитратом, ввиду того, что кофеин легко проникает через плаценту в кровоток плода. Кормящие матери, дети которых получают лечение кофеина цитратом, не должны употреблять кофеин содержащую пищу, напитки или препараты, в виду того, что кофеин выделяется с грудным молоком.

Теofilлин

У новорожденных, которым предварительно назначался теofilлин, следует определять исходную концентрацию кофеина в плазме до начала лечения кофеина цитратом, поскольку у недоношенных новорожденных теofilлин метаболизируется с образованием кофеина.

Судороги

Поскольку кофеин является стимулятором центральной нервной системы, то сообщалось о случаях судорог при передозировке кофеином. Особое внимание следует уделить в том случае, если кофеина цитрат назначается новорожденным с судорожными расстройствами.

Сердечно-сосудистые реакции

В опубликованных исследованиях было показано, что кофеин увеличивает частоту сердечных сокращений, выброс левого желудочка и ударный объем. Таким образом, кофеина цитрат должен использоваться с особой осторожностью у новорожденных с наличием сердечно-сосудистых патологий. Существует вероятность возникновения случаев тахикардии у предрасположенных к этому пациентов. У новорожденных это обычно проявляется простой синусовой тахикардией. Если наблюдалось нетипичное нарушение ритма в ходе кардиотокографии (КТГ) у плода, то кофеина цитрат назначают с особой осторожностью.

Почечная и печеночная недостаточность

В пострегистрационном исследовании безопасности частота побочных реакций у небольшого числа сильно недоношенных новорожденных с почечной/печеночной недостаточностью была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без поражения органов. У данной группы пациентов во избежание токсических явлений дозы кофеина следует корректировать на основании результатов определения концентрации кофеина в плазме.

Некротизирующий энтероколит

Некротизирующий энтероколит является частой причиной осложнений и смертности у недоношенных новорожденных. Существуют данные о возможной взаимосвязи между применением метилксантинов и развитием некротизирующего энтероколита. Однако причинно-следственная связь между применением кофеина или других метилксантинов и развитием некротизирующего энтероколита не установлена. В связи с этим всех недоношенных новорожденных следует тщательно контролировать на отсутствие признаков развития некротизирующего энтероколита. Кофеина цитрат следует с особой осторожностью назначать пациентам с гастроэзофагеальным рефлюксом, поскольку лечение может ухудшить данное состояние. Кофеина цитрат может быть причиной повышения метаболизма, что может привести к увеличению потребности в энергии и питательных веществах в ходе лечения. Диурез и потери электролитов, вызванные кофеина цитратом, могут потребовать коррекции водного и электролитного дисбаланса.

Беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных установлено, что высокие дозы кофеина оказывают эмбриотоксическое и тератогенное действие. Эти эффекты не имеют значения при краткосрочном применении препарата у недоношенных новорожденных.

Лактация

Кофеин выделяется с грудным молоком и легко проникает через плаценту в кровоток плода. Кормящим грудью матерям новорожденных, получающих лечение кофеина цитратом, следует избегать употребления пищи, напитков и лекарственных средств, содержащих кофеин. У недоношенных новорожденных, матери которых употребляли до их рождения большое количество кофеина, следует определять исходные концентрации кофеина в плазме до начала лечения кофеина цитратом.

Фертильность

Эффекты на репродуктивную систему, наблюдаемые у животных, не относятся к недоношенным новорожденным.

Содержание натрия

В одной дозе Пейоны (1 мл) содержится менее 1 ммоль натрия (8,3 мг), что позволяет отнести лекарственное средство к средствам, по существу, не содержащим натрий.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Не применимо.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимопревращение кофеина и теofilлина наблюдается у недоношенных новорожденных. Поэтому данные вещества не следует назначать одновременно. Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) является основным ферментом, участвующим в метаболизме кофеина у взрослых. Таким образом, кофеин потенциально может взаимодействовать с веществами, которые являются субстратами для CYP1A2, ингибиторами CYP1A2 или индукторами CYP1A2. Тем не менее, метаболизм кофеина у недоношенных новорожденных ограничен в виду незрелости печеночных ферментных систем. Хотя существует мало данных о взаимодействии кофеина с другими действующими веществами у недоношенных новорожденных, тем не менее, назначают более низкие дозы кофеина цитрата при одновременном назначении соединений, которые снижают выведение кофеина у взрослых (например, циметидин и кетоконазол), и более высокие дозы, если одновременно назначают соединения, которые, наоборот, усиливают выведение кофеина (например, фенobarбитал и фенитоин). Если появляются сомнения о взаимодействии назначенных веществ с кофеином, определяют концентрацию кофеина в плазме. Поскольку избыточный бактериальный рост в кишечнике связан с развитием некротизирующего энтероколита, совместное применение кофеина цитрата с лекарственными средствами, которые подавляют секрецию желудочной кислоты (блокаторы H₂ рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы) может теоретически увеличить риск некротизирующего энтероколита. Совместное назначение кофеина и доксапрама может потенцировать их стимулирующий эффект на кардиореспираторную и центральную нервную систему. Если показано одновременное применение этих препаратов, то следует тщательно контролировать частоту сердечных сокращений и давление крови.

Условия и срок хранения

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности 3 года. Не использовать после истечения указанного срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

Первичная упаковка

По 1 мл в ампулы, номинальным объёмом 2 мл из бесцветного прозрачного стекла, тип 1. На ампуле на линии излома нанесено кольцо белого цвета, выше линии излома кольцо светло-зеленого цвета. По 5 ампул в пластиковые лотки.

Вторичная упаковка

По 10 ампул вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Информация о производителе (заявителе)

Къези Фармасьютикалс ГмбХ, Гонзагагассе 16/16, А-1010, Вена, Австрия.

