KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CİTRALYN 20 mg/mL infüzyonluk ve oral çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her mL'de 20 mg kafein sitrat (10 mg kafeine eşdeğer) içerir.

Her 1 mL'lik ampul 20 mg kafein sitrat (10 mg kafeine eşdeğer) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum sitrat.....8,3 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril infüzyonluk/oral kullanım için çözelti içeren ampul

Renksiz, berrak çözelti (pH = 4,7 ve osmolalite = 144-166 mOsm/kg)

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CİTRALYN, prematüre yenidoğanlarda birincil apne tedavisinde kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kafein sitrat tedavisine yenidoğan yoğun bakım konusunda deneyimli bir doktorun kontrolü altında başlanmalıdır. Tedavi sadece yeterli gözetim ve monitörizasyon olanaklarına sahip bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uygulanmalıdır.

Önceden tedavi görmemiş bebeklerde önerilen doz rejimi, enjektör infüzyon pompası veya diğer ölçülü infüzyon cihazları ile 30 dakikada yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan kilogram başına 20 mg kafein sitrat yükleme dozudur. 24 saatlik bir aradan sonra, her 24 saatte bir 10 dakika süreyle yavaş infüzyon şeklinde kilogram başına 5 mg idame dozu verilebilir. Alternatif olarak, kilo başına 5 mg idame dozları örneğin 24 saatte bir nazogastrik tüp ile oral yolla verilebilir.

Kafein sitrat olarak ifade edilen enjeksiyon hacimleri ve uygulanan dozlar arasındaki ilişkiyi açıklayan aşağıdaki tabloda önerilen yükleme ve idame kafein sitrat dozları verilmiştir.
Kafein baz olarak ifade edilen doz kafein sitrat olarak ifade edilen dozun yarısıdır (20 mg kafein sitrat 10 mg kafein baza eşdeğerdir).

	Kafein sitrat dozu (hacim)	**Kafein sitrat dozu (mg/kg vücut ağırlığı)**	**Uygulama yolu**	**Sıklık**
Yükleme dozu	1 mL/kg vücut ağırlığı	20 mg/kg vücut ağırlığı	İntravenöz infüzyon (30 dakikada)	Bir kez
İdame dozu*	0,25 mL/kg vücut ağırlığı	5 mg/kg vücut ağırlığı	İntravenöz infüzyon (10 dakikada) veya oral yolla uygulama	24 saatte bir*

*Yükleme dozundan 24 saat sonra başlayarak

Önerilen yükleme dozuna yeterli klinik yanıt vermeyen preterm bebeklerde, 24 saat sonra ikinci bir 10-20 mg/kg yükleme dozu verilebilir.

Yeterli yanıt alınamaması durumunda, prematüre yenidoğanlarda uzun yarılanma ömrü nedeniyle, kafeinin birikme potansiyeli ve post-menstrüasyon yaşına bağlı olarak progresif olarak kafein metabolizasyon kapasitesindeki artış göz önüne alınarak 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda, daha yüksek idame dozların kullanımı düşünülebilir (bkz. Bölüm 5.2). Klinik olarak gerektiğinde, kafeinin plazma düzeyleri izlenmelidir. Hastalar ikinci bir yükleme dozuna veya 10 mg/kg/gün idame dozuna yeterli yanıt vermezse prematüre apnesi tanısının tekrar düşünülmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

İntravenöz olarak verildiğinde, kafein sitrat sadece bir enjektör infüzyon pompası veya diğer bir ölçülü infüzyon cihazı ile kontrollü intravenöz infüzyon şeklinde verilmelidir. Kafein sitrat seyreltilmeden veya ampulden çekildikten hemen sonra 50 mg/mL glukoz (%5); veya 9 mg/mL sodyum klorür (%0,9) veya 100 mg/mL kalsiyum glukonat (%10) gibi steril infüzyon çözeltileri içinde seyreltilerek verilebilir (bkz. Bölüm 6.6).

Yeterli klinik yanıt alınamaması veya toksisite bulguları durumlarında kafein plazma konsantrasyonlarının tedavi süresince periyodik olarak izlenmesi gerekebilir.

Ek olarak, aşağıdaki riskli durumlarda plazma kafein konsantrasyonlarının rutin izlemini takiben tıbbi değerlendirmeye göre dozların ayarlanması gerekebilir:
- Özellikle parenteral beslenen erken prematüre bebekler (gestasyonel yaş < 28 hafta ve/veya vücut ağırlığı <1000 g)
- Hepatik ve renal yetmezliği olan bebekler (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2)
- Nöbet bozukluklukları olan bebekler
- Bilinen ve klinik olarak belirgin kardiyak hastalığı olan bebekler
- Eş zamanlı olarak kafein metabolizması ile etkileşimi olduğu bilinen ilaç alan bebekler (bkz. Bölüm 4.5).
- Emzirme döneminde kafein tüketen annelerin bebekleri

Aşağıdaki durumlarda bazal kafein düzeylerinin ölçülmesi önerilir:
- Anneleri doğumdan önce fazla miktarda kafein tüketmiş olabilecek bebekler (bkz. Bölüm 4.4)
- Daha önce teofilin tedavisi almış bebekler (teofilin kafeine metabolize olur)

Prematüre yenidoğanlarda kafein uzamış bir yarı ömre sahiptir ve uzun süre tedavi edilen bebeklerde monitörizasyonu gerektirebilecek şekilde birikme potansiyeli vardır (bkz. Bölüm 5.2).
Takip için kan örnekleri tedavi başarısızlığı durumunda bir sonraki dozdan hemen önce, toksisiteden şüphelenildiğinde önceki dozdan 2-4 saat sonra alınmalıdır.
Literatürde bir terapötik plazma kafein konsantrasyonu aralığı belirlenmemişse de, klinik yarar ile ilişkili bulunan kafein düzeyleri 8-30 mg/L aralığındadır ve 50 mg/L altındaki plazma düzeylerinde herhangi bir güvenililik sorunu oluşmamıştır.

<u>Tedavi süresi</u>
Optimal tedavi süresi belirlenmemiştir. Prematüre yenidoğan bebeklerde yapılan yeni, büyük bir çok merkezli çalışmada ortalama 37 günlük bir tedavi süresi bildirilmiştir. Klinik pratikte tedavi genellikle bebek 37 haftalık post-menstrüel yaşa (genellikle prematürite apnesinin kendiliğinden iyileştiği zaman) ulaşana dek sürdürülür; bu yaşa gelindiğinde prematüre apnesi genellikle kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, tedavi yanıtına, tedaviye rağmen apne episodlarının sürmesine veya diğer klinik sorunlara bağlı olarak bazı vakalarda klinik değerlendirmeye göre, bu sınır yeniden gözden geçirilebilir. Hasta belirgin apne atağı olmadan 5-7 gün geçirdiğinde kafein sitrat uygulamasının kesilmesi önerilir.

Eğer hastada tekrarlayan apne mevcutsa, kafein sitrat uygulamasına kafein sitratın kesilmesinden apnenin tekrarlamasına kadar geçen süreye bağlı olarak idame dozu veya yükleme dozunun yarısı ile yeniden başlanabilir.
Bu hasta popülasyonunda kafeinin yavaş atılımı nedeni ile tedavinin kesilmesi sırasında doz azaltılmasına gerek yoktur.
Kafein sitrat tedavisinin kesilmesinden sonra apnelerin tekrarlama riski bulunduğundan hastanın takibine yaklaşık bir hafta devam edilmelidir.

Uygulama şekli:
Kafein sitrat intravenöz ve oral yolla uygulanır. Ürün intramüsküler, subkütan, intratekal veya intraperitoneal enjeksiyonla uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin sınırlı deneyim bulunmaktadır. Bir pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, organ yetmezliği bulunmayan prematüre bebeklerle karşılaştırıldığında böbrek/karaciğer yetmezliği olan az sayıda prematüre bebekte advers reaksiyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).
Renal yetmezlik durumunda artan birikme potansiyeli mevcuttur. Kafein sitratın günlük idame dozu azaltılmalıdır ve doz plazma kafein ölçümlerine göre ayarlanmalıdır.
Pek çok prematüre bebekte, kafeinin klirensi hepatik fonksiyona bağlı değildir. Hepatik kafein metabolizması doğumu takip eden haftalarda progresif olarak gelişir ve daha büyük bebeklerde, karaciğer hastalığı durumu kafein plazma düzeylerinin izlenmesini ve doz ayarlanmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Yenidoğan bebeklerde kullanım içindir.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):
Veri yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
CİTRALYN içerisindeki etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Apne

Prematürite apnesi tanısı diğer apne nedenleri elenerek konulur. Diğer apne nedenleri (örn. merkezi sinir sistemi hastalıkları, primer akciğer hastalığı, anemi, sepsis, metabolik bozukluklar, kardiyovasküler anormallikler veya obstrüktif apne) dışlanmalı veya kafein sitrat tedavisinden önce uygun şekilde tedavi edilmelidir. Kafein tedavisine yanıt alınamaması (gerekiyorsa plazma düzeylerinin ölçülmesi ile doğrulanan) diğer bir apne nedenine işaret edebilir.

Kafein tüketimi

Kafein kolayca plasentadan fetal dolaşıma geçtiğinden, doğumdan önce yüksek miktarda kafein alan annelerin bebeklerinde kafein sitrat tedavisine başlanmadan önce bazal plazma kafein konsantrasyonları ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kafein anne sütüne geçtiğinden (bkz. Bölüm 5.2), kafein sitrat ile tedavi edilen yenidoğanları emziren anneler kafein içeren yiyecek, içecek veya ilaçları (bkz. Bölüm 4.6) almamalıdır.

Teofilin

Preterm bebekler teofilini kafeine metabolize ettikleri için, önceden teofilin tedavisi alan yenidoğanlarda, kafein sitrat tedavisine başlanmadan önce plazma kafein düzeyleri ölçülmelidir.

Nöbetler

Kafein bir merkezi sinir sistem stimülanıdır ve kafein doz aşımında nöbetler bildirilmiştir. Nöbet bozuklukları bulunan yenidoğanlarda kafein sitrat kullanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Kardiyovasküler reaksiyonlar

Yayınlanan çalışmalarda kafeinin kalp hızını, sol ventrikül debisini ve atım hacmini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan yenidoğanlarda kafein sitrat dikkatli kullanılmalıdır. Duyarlı kişilerde kafeinin taşiaritmilere yol açtığına dair kanıtlar vardır. Yenidoğanlarda bu genellikle basit bir sinüs taşikardisidir. Bebek doğmadan önce kardiyotokograf (CTG) izleminde herhangi bir alışılmadık ritim bozukluğu varsa kafein sitrat dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan preterm yenidoğanlarda kafein sitrat dikkatli uygulanmalıdır. Bir pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, organ yetmezliği bulunmayan prematüre bebeklerle karşılaştırıldığında böbrek/karaciğer yetmezliği olan az sayıda prematüre bebekte advers reaksiyon görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2, 4.8, 5.2). Bu popülasyonda toksisiteden kaçınmak için dozlar kafein plazma konsantrasyonu izlenerek ayarlanmalıdır.

Nekrotizan enterokolit

Prematüre yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Metilksantinlerin kullanımı ile nekrotizan enterokolit gelişimi arasında olası bir ilişkiden bahseden raporlar vardır. Bununla birlikte, kafein veya diğer metilksantinlerin kullanımı ile nekrotizan enterokolit arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır. Tüm preterm bebekler için olduğu gibi, kafein sitrat ile tedavi edilen bebekler nekrotizan enterokolit gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi bu durumu alevlendirebileceğinden gastroözofageal reflüsü olan bebeklerde kafein sitrat dikkatli kullanılmalıdır.

Kafein sitrat metabolizmada genel bir artışa neden olur, bu durum tedavi süresince yüksek enerji ve beslenme gereksinimine yol açabilir.

Kafein sitrat ile ortaya çıkan diürez ve elektrolit kaybı sıvı ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini gerektirebilir.

Bu tıbbi ürün her bir ampulde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Preterm yenidoğanlarda kafein ve teofilin arasında dönüşüm gerçekleşir. Bu etkin maddeler eş zamanlı kullanılmamalıdır.

Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) insanlarda kafein metabolizmasında yer alan major bir enzimdir. Bu nedenle, kafein CYP1A2'nin substratı olan, CYP1A2'yi inhibe eden veya indükleyen etkin maddelerle etkileşme potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, preterm

yenidoğanlardaki kafein metabolizması gelişmemiş hepatik enzim sistemleri nedeniyle sınırlıdır.
Preterm yenidoğanlarda kafeinin diğer etkin maddelerle etkileşimine dair az veri bulunsa da, yetişkinlerde kafein atılımını azalttığı bildirilen etkin maddelerle (örn. simetidin ve ketokonazol) birlikte kullanımda daha az kafein sitrat dozları ve kafein atılımını artıran etkin maddelerle (örn. fenobarbital ve fenitoin) birlikte verildiğinde daha yüksek kafein sitrat dozları gerekebilir. Olası etkileşme şüphesi doğarsa, plazma kafein konsantrasyonları ölçülmelidir.

Bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma nekrotizan enterokolit oluşumu ile ilişkili olduğundan, kafein sitratın gastrik asit sekresyonunu baskılayan tıbbi ürünlerle birlikte (antihistaminik H2 reseptör blokörleri veya proton pompası inhibitörleri) kullanımı teorik olarak nekrotizan enterokolit riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Kafeinin doksapram ile eş zamanlı kullanımı, kardiyo-respiratuvar ve merkezi sinir sistemi üzerindeki stimulan etkilerini artırabilir. Eş zamanlı kullanım gerekiyorsa, kardiyak ritim ve kan basıncı dikkatlice izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında kafeinin yüksek dozlarda embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler preterm bebek popülasyonunda kısa süreli uygulama ile ilişkili değildir (bkz. Bölüm 5.3).
Doğumdan önce anneleri fazla miktarda kafein tüketen yenidoğanlarda, kafein sitrat tedavisine başlanmadan önce bazal plazma kafein konsantrasyonları ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi
Kafein anne sütüne ve plasentadan kolayca fetal dolaşıma geçer (bkz. Bölüm 5.2).
Kafein sitrat ile tedavi edilen yenidoğanları emziren anneler kafein içeren yiyecek, içecek veya tıbbi ürünler almamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Kafein ve diğer metilksantinlerin bilinen farmakoloji ve toksikolojisi nedeniyle kafein sitratın olası yan etkilerini öngörülmektedir.
Tanımlanan etkiler konvülsiyon, irritabilite, huzursuzluk ve gerginlik gibi merkezi sinir sistemi (MSS) stimülasyonunu ve taşikardi, aritmi, hipertansiyon ve atım hacmi artışı gibi kardiyak etkileri, hiperglisemi gibi metabolizma ve beslenme hastalıklarını içerir. Bu etkiler doza bağlıdır ve plazma düzeyi ölçümünü ve doz azaltımını gerektirebilir.

Kafein sitrat ile bağlantılı olabilecek uzun süreli ve kısa süreli basılı literatürde bildirilen ve ruhsatlandırma sonrası bir güvenlilik çalışmasından elde edilen yan etkiler Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen Terim (MedDRA)'e göre aşağıda listelenmiştir.

Sıklık şu şekilde ifade edilir: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000, 1/100), seyrek (≥1/10,000, < 1/1000), çok seyrek (<1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık

Enfeksiyon ve enfestasyonlar	Sepsis	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite reaksiyonu	Seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi	Yaygın
	Hipoglisemi, gelişme geriliği, beslenme intoleransı	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Konvülsiyon	Yaygın olmayan
	İrritabilite, gerginlik, huzursuzluk, beyin hasarı	Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Ağır işitme	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar	Taşikardi	Yaygın
	Aritmi	Yaygın olmayan
	Sol ventrikül debisinin artması ve atım hacminin artması	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Regürjitasyon, artmış gastrik aspirat, nekrotizan enterokolit	Bilinmiyor
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	İnfüzyon bölgesi flebiti, infüzyon bölgesi inflamasyonu	Yaygın
Araştırmalar	İdrar miktarında artış, idrarda sodyum ve kalsiyum miktarında artış, hemoglobin düzeyinde azalma, tiroksin miktarında azalma	Bilinmiyor

Beyin hasarı, konvülsiyon ve sağırlık gözlemlenmiştir, ancak bunlar plasebo grubunda daha sık görülmüştür.

Kafein eritropoetin sentezini baskılayabilir ve bu nedenle uzun süreli tedavide hemoglobin konsantrasyonunu düşürebilir.

Tedavinin başlangıcında bebeklerde geçici tiroksin (T4) düşüşleri rapor edilmiştir, fakat idame tedavisinde bu düşüşler devam etmez.

Mevcut kanıtlar nörogelişimsel sonuç, gelişme geriliği veya kardiyovasküler, gastrointestinal veya endokrin sistemler açısından neonatal kafein tedavisinin uzun süreli herhangi bir yan etkisini göstermemektedir. Olasılık hiçbir zaman dışlanamasa da kafein, serebral hipoksiyi ve buna bağlı beyin hasarını ağırlaştırmıyor görünmektedir.

Nekrotizan enterokolit

Prematüre yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit yaygın bir morbidite ve mortalite nedenidir. Metilksantinlerin kullanımı ile nekrotizan enterokolit gelişimi arasında olası bir ilişkiden bahseden raporlar vardır. Bununla birlikte, kafein veya diğer metilksantinlerin kullanımı ile nekrotizan enterokolit arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır.

85 preterm bebekte kafein sitrat ile yapılan bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada (bkz. Bölüm 5.1), çalışmanın kör evresinde aktif tedavideki iki bebekte ve plasebo grubundaki bir bebekte ve çalışmanın açık evresinde kafein tedavisindeki üç bebekte nekrotizan enterokolit tanısı konmuştur. Çalışmada nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerden üçü ölmüştür. Kafein sitratla tedavi edilen prematüre bebeklerin uzun süreli sonuçlarını inceleyen büyük çok merkezli bir çalışmada (n=2006) plasebo ile karşılaştırıldığında kafein grubunda artmış nekrotizan enterokolit sıklığı gözlenmemiştir. (bkz. Bölüm 5.1). Tüm preterm bebekler için olduğu gibi, kafein sitrat ile tedavi edilen bebekler nekrotizan enterokolit gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4,4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Kafein sitrat ile tedavi edilen 506 erken doğan bebek üzerinde yapılan bir ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmasında böbrek/karaciğer yetmezliği olan 31 prematüre bebekte güvenlilik verisi toplanmıştır. Advers reaksiyonlar organ yetmezliği bulunmayan bebekler ile karşılaştırıldığında organ yetmezliği bulunan alt gruptaki bebeklerde daha sık görülmüştür. Çoğunlukla kalp hastalıkları (taşikardi, tek bir vakada aritmi) rapor edilmiştir.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı sonrasında, yayınlamış plazma kafein düzeyleri yaklaşık 50 mg/L -350 mg/L arasında değişmiştir.

Literatürde bildirilen kafein doz aşımı belirti ve bulguları hiperglisemi, hipokalemi, ekstremitelerin ince tremoru, huzursuzluk, hipertoni, opistotonus (uzun süre devam eden kasılma hali), tonik klonik hareketler, nöbetler, takipne, taşikardi, kusma, gastrik irritasyon, gastrointestinal hemoraji, yüksek ateş, gerginlik, kan üresinde ve beyaz kan hücre sayısında artış, amaçsız çene ve dudak hareketlerini içermektedir. İntraventiküler hemoraji ve uzun dönem nörolojik sekelle komplike olan bir kafein doz aşımı vakası bildirilmiştir. Preterm bebeklerde kafein doz aşımına bağlı ölüm bildirilmemiştir.

Kafein doz aşımının tedavisi öncelikle semptomatik ve destekleyici tedavidir. Plazma potasyum ve glukoz konsantrasyonları monitörize edilmeli ve hipokalemi ve hiperglisemi düzeltilmelidir. Plazma kafein konsantrasyonlarının kan değişimi transfüzyonu ile azaldığı gösterilmiştir. Konvülsiyonlar intravenöz antikonvülzanlarla düzeltilebilir (diazepam veya fenobarbital sodyum veya fenobarbital gibi bir barbitürat ile).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Psikoanaleptikler, ksantin türevleri

ATC Kodu : N06BC01

Etki mekanizması

Kafein yapısal olarak metilksantinler teofilin ve teobromin ile ilişkilidir. Etkilerinin çoğu reseptör bağlanma testlerinde gösterilen ve bu endikasyonda terapötik olarak ulaşılan dozlara yakın konsantrasyonlarda gözlenen adenozin reseptör, A1 ve A2A alt tipleri, antagonizmasına atfedilir.

Kafeinin ana etkisi merkezi sinir sistemi stimülasyonudur. Bu kafeinin prematürite apnesindeki etkisinin temelidir. Bu etki için çeşitli etki mekanizmaları öne sürülmüştür:

1. Solunum merkezi stimülasyonu,
2. Artmış dakika ventilasyonu,
3. Hiperkapni eşiğinin düşmesi,
4. Hiperkapniye artmış yanıt,
5. Artmış iskelet kası tonusu,

6. Diyafram yorgunluğunda azalma,
7. Artmış metabolizma hızı,
8. Artmış oksijen tüketimi.

Klinik etkinlik ve güvenlik

Kafein sitratın klinik etkinliği prematürite apneli 85 preterm bebekte (gestasyonel yaş 28-33 hafta) kafein sitratı plasebo ile karşılaştıran bir çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir. Bebekler 20 mg/kg kafein sitrat yükleme dozunu intravenöz yolla almıştır. Sonrasında 10-12 güne kadar günlük 5 mg/kg kafein sitrat idame dozu intravenöz veya oral yolla (beslenme tüpü yoluyla) uygulanmıştır. Protokol apneleri kontrol edilemeyen bebeklerin açık-etiketli kafein sitrat tedavisine alınmalarına izin vermiştir. Bu durumda, bebekler 1. tedavi gününden sonra ve 8. tedavi gününden önce ikinci bir 20 mg/kg kafein sitrat yükleme dozu almıştır.

Kafein sitrat tedavisi altında daha çok apnesiz gün geçirilmiştir (plasebodaki 1,2 güne karşılık 3,0 gün; p=0,005) ve ayrıca ≥ 8 gün apnesiz hasta yüzdesi daha yüksek bulunmuştur (plasebo %0'a karşılık kafein %22).

Yeni bir plasebo kontrollü çok merkezli çalışma (n=2006) kafein sitrat ile tedavi edilen prematüre bebeklerin uzun (18-22 ay) ve kısa dönem sonuçlarını incelemiştir. Kafein sitrata randomize edilen bebekler 20 mg/kg IV yükleme dozu ve sonrasında 5 mg/kg günlük idame dozu almıştır.

Apneler devam ederse günlük idame dozu maksimum 10 mg/kg'a artırılmıştır. İdame dozları vücut ağırlığındaki değişikliklere göre haftalık olarak ayarlanmış ve bebek enteral beslenmeyi tolere ettiğinde oral olarak verilmiştir. Kafein tedavisi bronkopulmoner displazi oranını azaltmış [olasılık oranı (%95 Güven Aralığı) 0,63 (0,52- 0,76)] ve nörogelişimsel bozukluk olmaksızın sağ kalım oranını artırmıştır [olasılık oranı (%95 Güven Aralığı) 0,77 (0,64 – 0,93)].

Destek alan bebeklerde daha fazla yararı gösterir şekilde, bebeklerin randomizasyon sırasında ihtiyaç duydukları solunum desteğinin derecesine bağlı olarak kafeinin ölüm ve engellilik üzerindeki etkilerinin boyutu ve yönü değişiklik göstermiştir [ölüm ve engellilik için olasılık oranı (%95 Güven Aralığı) aşağıdaki tabloya bakınız].

Çalışmaya girişteki solunum desteğine göre ölüm veya engellilik

Alt gruplar	Olasılık oranı (%95 Güven Aralığı)
Desteksiz	1,32 (0,81-2,14)
İnvazif olmayan destek	0,73 (0,52-1,03)
Endotrakeal tüp	0,73 (0,57-0,94)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kafein sitrat sulu çözeltide kolayca çözünür. Sitrat bölümü infüzyon veya oral alımda hızla metabolize olur.

Emilim:

İnfüzyonun başlangıcından sonra dakikalar içinde kafeinin etkisi başlar. Preterm bebeklere 10 mg kafein baz/kg oral uygulamasından sonra zirve plazma kafein konsantrasyonu (Cmax) 6-10 mg/L arasında değişir ve zirve konsantrasyona ortalama ulaşma zamanı (tmax) 30 dk-2 saat arasında değişir. Emilim miktarı mama alımından etkilenmez fakat tmax uzayabilir.

Dağılım:

Kafein sitrat uygulanmasından sonra kafein beyinde hızlı bir şekilde dağılır. Preterm yenidoğanların beyin omurilik sıvısındaki kafein konsantrasyonları plazma düzeylerine yakındır. Bebeklerde kafeinin ortalama dağılım hacmi (Vd, 0,8-0,9 L/kg) yetişkinlerdekinden biraz daha yüksektir (0,6 L/kg). Yenidoğan veya bebekler için plazma proteinlerine bağlanma verisi mevcut değildir. Yetişkinlerde, *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama %36 olarak bildirilmiştir.

Kafein kolaylıkla plasentadan fetal dolaşıma ve anne sütüne geçer.

Biyotransformasyon:

Preterm yenidoğanlarda kafein metabolizması immatür hepatik enzimler nedeniyle oldukça sınırlıdır ve etkin maddenin çoğu idrarda atılır. Daha yaşlı bireylerde hepatik sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) kafein metabolizmasına katılır.

Preterm yenidoğanlarda kafein ve teofilin arasında karşılıklı dönüşüm bildirilmiştir; teofilin uygulanmasından sonra kafein düzeyleri teofilin düzeylerinin yaklaşık %25'idir ve uygulanan kafeinin yaklaşık %3-8'inin teofiline dönüşmesi beklenir.

Eliminasyon:

Küçük bebeklerde kafeinin eliminasyonu immatür hepatik ve/veya renal fonksiyonlar nedeniyle yetişkinlerden yavaştır. Yenidoğanlarda, kafein klirensi neredeyse tamamen böbrekler yoluyladır. Ortalama yarı ömür (t1/2) ve kafeinin idrarda değişmeden atılan fraksiyonu (Ae) gestasyonel/postmenstrüel yaşla ters orantılıdır. Yenidoğanlarda t1/2 yaklaşık 3-4 gündür ve Ae yaklaşık %86'dır (6 gün içinde). 9 aylıkken, kafein metabolizması yetişkinlerdekine yaklaşır (t1/2=5 saat ve Ae = %1).

Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan yenidoğanlarda kafeinin farmakokinetiğini araştıran çalışma yapılmamıştır.

Belirgin renal yetmezlik bulunduğunda, birikme potansiyeli göz önüne alınarak, günlük idame kafein dozunun azaltılması gerekmektedir ve dozlar kan kafein ölçümlerini kılavuz almalıdır. Kolestatik hepatitli bebeklerde dozaja özel önem verilmesi gerektiğini düşündüren, normal varyasyon sınırlarının üzerindeki plazma konsantrasyonları ve uzamış bir kafein yarılanma ömrü saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kafeinin tekrarlanan doz toksisite çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, insanlarda majör zarara neden olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte yüksek dozlarda kemirgenlerde konvülsiyonlar tetiklenmiştir. Terapötik dozlarda yenidoğan sıçanlarda büyük olasılıkla yetişkinliğe kadar devam eden adenozin reseptör artışının bir sonucu olarak bazı davranışsal değişiklikler indüklenmiştir. Kafeinin mutajenik ve onkojenik riske sahip olmadığı gösterilmiştir. Teratojenik potansiyel ve hayvanlarda gözlenen üreme performansı üzerine etkiler preterm bebek popülasyonundaki endikasyonuyla ilgili değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ve aynı intravenöz yoldan eş zamanlı olarak verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Ampul açıldıktan sonra tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, tıbbi ürün infüzyonluk çözeltilerle birlikte uygulandığında, aseptik teknikle seyreltildikten hemen sonra kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Seyreltilmiş ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

CİTRALYN, 1 mL kapasiteli Tip I renksiz cam ampul içerisinde bulunmaktadır. Bir ampul 1 mL çözelti içermektedir. Karton kutu içerisinde 10 adet ampul olacak şekilde ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir koruyucu olmadığından bu ürünün kullanımı boyunca aseptik teknik sıkı bir şekilde gözetilmelidir.

Uygulamadan önce CİTRALYN partikül maddeler ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Rengi değişmiş solüsyon veya görünür partikül içeren ampulleri imha ediniz.

CİTRALYN seyreltilmeden veya ampulden çekildikten hemen sonra 50 mg/mL glukoz (%5); veya 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) veya 100 mg/mL kalsiyum glukonat (%10) gibi steril infüzyon solüsyonları içinde seyreltilerek kullanılabilir.

Seyreltilmiş çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Uygulamadan önce tüm parenteral çözeltiler partikül maddeler ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir. Hazırlanan ürün renk değiştirmişse veya yabancı partikül maddeler içeriyorsa kullanmayınız.

Sadece tek kullanım içindir. Ampulde kalan tüm kullanılmayan kısmı imha ediniz.

Kullanılmayan kısımları daha sonra kullanmak için saklamayınız.

İmha için özel şartlar mevcut değildir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık mataryeller ”Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,
Çankaya / ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2026/443

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ