FORTALEZA/CE, 18 DE SETEMBRO DE 2025.
HOSPITAL GERAL DE SÃO MATEUS-DR MANOEL BIFULCO
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 90099/2025
PROCESSO ADMINISTRATIVO Nº 024.00077722/2025-31
ABERTURA: 17/09/2025 ÁS 10H00

ITEM	DESCRITIVO	QTD.	NOME	UNIDADE	FABRICANTE/MARCA	VALOR UNITÁRIO	EXTENSO	V. TOTAL	EXTENSO
2	CITRATO DE CAFEÍNA 20 MG/ML - 1 ML	200	PEYONA	AMPOLA 1ML	FABRICADO POR: ALFASIGMA S.P.A. REGISTRADO POR: CHIESI FARMACÊUTICA LTDA. MARCA: PEYONA PROCEDÊNCIA: ITÁLIA APRESENTAÇÃO: CX C/ 10 REGISTRO ANVISA Nº 1005801150015 VALIDADE DO PRODUTO (CONFORME O REGISTRO): 36 MESES CÓDIGO GGREM: 508513060011102	R$110,0000	cento e dez reais	R$ 22 000,0000	vinte e dois mil de reais
TOTAL DA PROPOSTA						R$22 000,00	vinte e dois mil de reais		

VALIDADE DA PROPOSTA: 60 (SESSENTA) DIAS	DADOS BANCÁRIOS: BANCO BRASIL
CONDIÇÃO DE PAGAMENTO: 30 (TRINTE) DIAS	CONTA CORRENTE N.º 34311-0
PRAZO DE ENTREGA: 15 (QUIZE) DIAS	AG. 3433-9

FAVOR SE ATENTAR AO QUANTITATIVO DAS CAIXAS, POIS NÃO EFETUAMOS O FRACIONAMENTO.

A empresa UNI HOSPITALAR CEARÁ LTDA CNPJ: 21.595.464/0001-68, IE: 06.436075-0 declara que:
Declaramos que de acordo com as normas da ANVISA, os produtos não poderão ser fracionados, por tanto por favor se atentar ao número de caixas ao emitir o empenho.
Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com todas as normas e exigências contidas no edital.
Declaramos ainda que nos preços cotados já estão inclusas todas as despesas relativas a embalagem, transporte, seguro e demais encargos.
Declaramos que os produtos ofertados são de fabricação recente, com prazo de validade de acordo com determinação de cada fabricante e/ou vida útil de cada produto a partir da entrega dos produtos na unidade solicitante, exceto nos casos previstos em legislação específica.
Declaramos que os produtos cotados são rotulados e embalados de acordo com a legislação sanitária vigente e que em seu rótulo e na embalagem externa contém as seguintes informações: data de fabricação, prazo de validade, número de lote, número do registro na ANVISA/MS, nome do responsável técnico, com o respectivo número de registro na entidade de classe correspondente.
Declaramos que os valores registrados está(ão) desonerado(s) o ICMS vigente, conforme CONVÊNIO 87/02: Cláusula primeira Ficam isentas do ICMS as operações realizadas com os fármacos e medicamentos relacionados no Anexo Único deste convênio destinados a órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, quando for o caso;
Declaramos que cumpriremos com a exigência, em atendimento a RDC 808/2023 ou suas atualizações, os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos deverão conter, na face lateral, a frase "PROIBIDA A VENDA", em caixa alta." (NR).
Informamos que cumpriremos todos os termos da Ata de Registro de Preço, a ser firmada com a vencedora do certame.
ALÍQUOTA DE ICMS 18%

DADOS PARA ASSINATURA DO CONTRATO: CHRISTIAN MENDES OLIVEIRA TAVARES / NACIONALIDADE: BRASILEIRO / ESTADO CIVIL; CASADO / RG Nº 90013006830 SSP/CE / CPF Nº 484.301.613-68
ENDEREÇO: Rua Francisco Jose Albuquerque Pereira, 1085 - CAJAZEIRAS - Fortaleza/CE. CEP: 60.864-520 Fone (81) 3472-7201
ENVIAR EMPENHOS PARA: EMPENHO@UNICEARA.COM.BR .
...

CHRISTIAN MENDES OLIVEIRA TAVARES:48430161368

Assinado digitalmente por CHRISTIAN MENDES OLIVEIRA TAVARES:48430161368
DN: cn=CHRISTIAN MENDES OLIVEIRA TAVARES:48430161368, o=ICP-Brasil, ou=(em branco), email=christian@unihospitalar.com.br
Motivo: Confirmo a veracidade e integridade deste documento
Data: 2025.09.18 11:51:14 -03'00'

PEYONA®
citrato de cafeína

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Solução para infusão intravenosa ou oral

20 mg/mL

Endereço da Matriz:
Rua Giacomo Chiesi, 151, km 39,2 - Estrada dos Romeiros
CEP: 06513-005 - Santana de Parnaíba – SP, Brasil
Tel: +55 11 4622 8500

PEYONA®

citrato de cafeína

APRESENTAÇÕES

Solução para infusão intravenosa ou oral.

Cada ampola contém 20 mg/mL de citrato de cafeína.

Embalagens com 10 ampolas de 1 mL.

USO INTRAVENOSO E USO ORAL

USO PEDIÁTRICO EM RECÉM-NASCIDOS

COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 1 mL de **PEYONA®** contém:

Citrato de cafeína.....	20 mg*
Excipientes.....q.s.p.....	1 mL

Excipientes: ácido cítrico, citrato de sódio e água para injeção.

* Um mL de **PEYONA®** contém 20 mg de citrato de cafeína (equivalente a 10 mg de cafeína).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

Este medicamento é destinado ao tratamento da apneia primária de recém-nascidos prematuros.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

A eficácia clínica do citrato de cafeína foi avaliada em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, que comparou citrato de cafeína e placebo em 85 recém-nascidos prematuros (idade de gestação entre 28 e <33 semanas) com apneia da prematuridade. As crianças receberam uma dose de ataque de 20 mg/kg de citrato de cafeína por via intravenosa. Após, foi administrada uma dose diária de manutenção de 5 mg/kg de citrato de cafeína por via oral ou intravenosa (através de uma sonda de alimentação) por 10-12 dias.

O protocolo permitiu a recuperação dos pacientes com a utilização do citrato de cafeína, nos casos em que a apneia continuou sem controle. Nestes casos, os bebês receberam uma segunda dose de 20 mg/kg de citrato de cafeína, entre o primeiro dia do tratamento e o oitavo.

O número de dias sem apneia foi maior no grupo tratado com citrato de cafeína (3,0 dias comparado com 1,2 dias no grupo placebo, P = 0,005), além disso, o percentual de pacientes sem episódios de apneia durante um intervalo ≥ 8 dias também foi mais elevado (22% com cafeína versus 0% com placebo).[01]

Em um estudo multicêntrico e controlado com placebo (n = 2006) foram investigados resultados no curto e longo prazo (18-21 meses) em recém-nascidos prematuros tratados com citrato de cafeína.

Os bebês que receberam citrato de cafeína ingeriram uma dose de ataque de 20 mg/kg, seguido de uma dose diária de manutenção de 5 mg/kg. Se a apneia persistia, a dose de manutenção diária podia ser aumentada para 10 mg/kg como dose máxima. A dose de manutenção foi ajustada uma vez por semana, dependendo da mudança de peso, e poderia ser administrada por via oral quando a criança tolerava a nutrição enteral plena.

O tratamento com cafeína reduziu a taxa de displasia broncopulmonar e melhorou a taxa de sobrevivência sem comprometimento neurológico.

A magnitude e a propensão dos efeitos da cafeína sobre a morte e incapacidades diferiram dependendo do grau de suporte respiratório necessário para os bebês no momento da randomização. Tais fatos indicaram um maior efeito benéfico para as crianças que receberam apoio respiratório [como podemos ver na tabela de oportunidade (95%) para morte e invalidez, veja abaixo].

Morte e invalidez no subgrupo de suporte respiratório no início do estudo:

Subgrupos	**Razão de Possibilidades (IC 95%)**
Sem Apoio	1,32 (0,81 a 2,14)
Apoio não invasivo	0,73 (0,52 a 1,03)
Tubo endotraqueal	0,73 (0,57 a 0,94)

Referências Bibliográficas:

1. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. In: Pharmacotherapy. Vol. 20, Issue 6, Pages 644-52 ; 2000.
2. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, Sinha S, Tin W. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. In: The Journal of pediatrics, Vol 156, Issue 3, Pages 382-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propriedades Farmacodinâmicas:

A cafeína está estruturalmente relacionada às metilxantinas, teofilina e teobromina.

A maioria de seus efeitos foi atribuída ao antagonismo dos receptores de adenosina, ambos os subtipos A1 e A2A, demonstrados em ensaio de ligação de receptores e observados em concentrações que se aproximam daquelas terapeuticamente atingidas nessa indicação.

A principal ação da cafeína é como um estimulante do SNC. Essa é a base do efeito da cafeína na apneia da prematuridade, para a qual vários mecanismos já foram propostos para suas ações, incluindo: (1) estímulo do centro respiratório, (2) aumento da frequência respiratória, (3) diminuição do limiar para hipercapnia, (4) aumento da resposta à hipercapnia, (5) aumento do tônus musculoesquelético, (6) diminuição da fadiga do diafragma, (7) aumento da taxa metabólica e (8) aumento do consumo de oxigênio.

Os estudos clínicos controlados com placebo em recém-nascidos com apneia da prematuridade mostraram que o citrato de cafeína diminuiu o número e/ou a frequência dos eventos de apneia e, em cerca de 25% dos casos, a apneia foi eliminada.

Propriedades Farmacocinéticas:

O citrato de cafeína dissolve-se imediatamente em solução aquosa. A porção de citrato é rapidamente metabolizada na infusão ou ingestão.

Absorção: O início da ação da cafeína do **PEYONA®** ocorre em minutos após o início da infusão. Após a administração oral de 10 mg de cafeína base/kg a recém-nascidos prematuros, o pico de concentração plasmática ($C_{máx}$) de cafeína varia de 6 a 10 mg/L e o tempo médio para atingir o pico de concentração ($t_{máx}$) varia de 30 minutos a 2 horas. A alimentação não afeta o $t_{máx}$.

Distribuição: A cafeína é rapidamente distribuída no cérebro após a administração de citrato de cafeína. As concentrações de cafeína no líquor de recém-nascidos prematuros se aproximam dos níveis plasmáticos. O volume médio de distribuição (Vd) da cafeína em crianças (0,8 - 0,9 L/kg) é ligeiramente maior do que em adultos (0,6 L/kg). Os dados da ligação proteica plasmática não estão disponíveis para recém-nascidos ou crianças. Em adultos, a ligação plasmática proteica média *in vitro* é relatada como sendo de aproximadamente 36%.

Metabolismo: O metabolismo da cafeína em recém-nascidos prematuros é muito limitado devido aos seus sistemas enzimáticos hepáticos imaturos e a maioria da substância ativa é eliminada pela urina. O citocromo hepático P450 1A2 (CYP1A2) está envolvido na biotransformação da cafeína em indivíduos mais velhos.

A interconversão entre a cafeína e a teofilina foi relatada em recém-nascidos prematuros; os níveis de cafeína são de aproximadamente 25% dos níveis de teofilina após a administração da mesma e espera-se que aproximadamente 3-8% da cafeína administrada seja convertida em teofilina.

Eliminação: Em crianças pequenas, a eliminação de cafeína é muito mais lenta do que em adultos devido à função renal e/ou hepática imatura. Nos recém-nascidos, a depuração da cafeína é quase inteiramente através da excreção renal. A meia-vida média ($t_{1/2}$) e a fração excretada de cafeína inalterada na urina (Ae) em crianças estão inversamente relacionadas à idade gestacional/pós-concepcional. Em recém-nascidos, a $t_{1/2}$ é de aproximadamente 3-4 dias e a Ae é de aproximadamente 86% (dentro de 6 dias). A partir dos 9 meses de idade, o metabolismo da cafeína se aproxima daquele observado em adultos ($t_{1/2}$ = 5 horas e Ae = 1%).

Não foram conduzidos estudos que examinam a farmacocinética da cafeína em recém-nascidos com insuficiência renal ou hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

Hipersensibilidade a cafeína ou a qualquer um dos excipientes.

Categoria de Risco C - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

O **PEYONA®** deve ser usado apenas por especialistas em unidades de terapia intensiva neonatal, cujas instalações adequadas estão disponíveis para observação e monitoramento do paciente sob a supervisão de um médico especialista em terapia intensiva neonatal.

Apneia

Apneia da prematuridade é um diagnóstico de exclusão. Outros casos de apneia (por exemplo, distúrbios do sistema nervoso central, doença pulmonar primária, anemia, sepse, distúrbios metabólicos, anormalidades cardiovasculares ou apneia obstrutiva) devem ser descartados ou tratados adequadamente antes do início do tratamento com **PEYONA®** 20 mg/mL. A falta de resposta ao tratamento com cafeína (confirmada, se necessário, através da medição dos níveis plasmáticos) pode ser indicação de outra causa de apneia.

Consumo de cafeína

Em recém-nascidos de mães que consumiram cafeína antes do parto, as concentrações plasmáticas basais de cafeína devem ser medidas antes do início do tratamento com **PEYONA®**, uma vez que a cafeína atravessa facilmente a placenta e entra na circulação fetal.

Mães que amamentam recém-nascidos tratados com citrato de cafeína não devem ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína, uma vez que ela é excretada no leite materno.

Teofilina

Em recém-nascidos previamente tratados com teofilina, as concentrações plasmáticas basais de cafeína devem ser medidas antes do início do tratamento com **PEYONA®**, pois crianças prematuras metabolizam teofilina em cafeína.

Convulsões

Cafeína é um estimulante do sistema nervoso central e convulsões foram relatadas em casos de superdose de cafeína. Deve-se ter muito cuidado se o **PEYONA®** for utilizado em recém-nascidos com distúrbios convulsivos.

Reações cardiovasculares

Em estudos publicados foi observado que a cafeína aumenta a frequência cardíaca, o débito ventricular esquerdo e o volume sistólico. Portanto, o **PEYONA®** deve ser utilizado com cautela em recém-nascidos com doença cardiovascular conhecida. Há evidências de que a cafeína provoca taquiarritmias em indivíduos susceptíveis. Em recém-nascidos, trata-se geralmente de uma simples taquicardia sinusal. No caso de ter sido detectado algum distúrbio incomum do ritmo cardíaco em um traço cardiotocógrafo (CTG) antes do nascimento do bebê, o citrato de cafeína deve ser administrado com precaução.

Disfunção renal e hepática

O **PEYONA®** deve ser administrado com cautela em recém-nascidos prematuros com comprometimento da função renal ou hepática. A administração da dose deve ser ajustada através do monitoramento das concentrações séricas para evitar toxicidade nessa população.

Enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante é uma causa comum de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros. Há relatos de uma possível associação entre o uso de metilxantinas e o desenvolvimento de enterocolite necrosante. No entanto, não foi estabelecida uma relação causal entre o uso da cafeína ou de outras metilxantinas e a enterocolite necrosante. Tal como é aconselhável para todos os recém-nascidos prematuros, aqueles tratados com citrato de cafeína devem ser cuidadosamente acompanhados para se detectar o desenvolvimento de enterocolite necrosante.

Citrato de cafeína deve ser usado com precaução em crianças que sofrem de refluxo gastroesofágico uma vez que o tratamento pode exacerbar essa condição.

O citrato de cafeína causa um aumento generalizado do metabolismo, o que pode resultar em maiores necessidades energéticas e nutricionais durante a terapia.

A diurese e perda de eletrólitos induzida pelo citrato de cafeína podem exigir a correção dos desequilíbrios de fluidos e eletrólitos.

A segurança do citrato de cafeína em pacientes com insuficiência renal não foi estabelecida. Na presença de insuficiência renal, existe um maior potencial de acumulação. É necessário administrar uma dose diária de manutenção reduzida de citrato de cafeína, e as doses devem ser ajustadas em função da avaliação dos níveis plasmáticos de cafeína.

Em lactentes muito prematuros, a depuração da cafeína não depende da função hepática. O metabolismo hepático da cafeína desenvolve-se progressivamente nas semanas posteriores ao nascimento e para as crianças mais velhas, a existência de doença hepática pode indicar a necessidade de monitoramento dos níveis plasmáticos de cafeína e requerer ajustes da dose. Em crianças prematuras com hepatite colestática foi observada uma meia-vida de eliminação prolongada de cafeína com um aumento dos níveis plasmáticos acima do limite normal de variação sugerindo um cuidado particular na administração desses pacientes.

Gravidez

Estudos realizados em animais mostraram que a cafeína em altas doses, mostrou-se embriotóxica e teratogênica. Esses efeitos não são relevantes uma vez que sua administração em crianças prematuras é por curto prazo.

Lactação

A cafeína é excretada no leite materno e atravessa rapidamente a placenta para entrar na circulação fetal. Mães que estão amamentando recém-nascidos em tratamento com citrato de cafeína não devem ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína.

Em recém-nascidos cujas mães consumiram grandes quantidades de cafeína antes do parto, as concentrações plasmáticas iniciais de cafeína devem ser determinadas antes do início do tratamento com citrato de cafeína.

Fertilidade

Os efeitos sobre a capacidade reprodutiva observados em animais não são relevantes para a indicação de uso na população de recém-nascidos prematuros.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é relevante.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

A interconversão entre a cafeína e a teofilina ocorre em recém-nascidos prematuros. Esses princípios ativos não devem ser utilizados concomitantemente.

O citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é a principal enzima envolvida no metabolismo da cafeína em seres humanos. Portanto, a cafeína apresenta o potencial de interagir com princípios ativos que são substratos de CYP1A2, inibem CYP1A2 ou induzem CYP1A2. Contudo, o metabolismo da cafeína em recém-nascidos prematuros é limitado devido aos seus sistemas enzimáticos hepáticos imaturos.

Embora haja poucos dados sobre as interações de cafeína com outros princípios ativos em recém-nascidos prematuros, podem ser necessárias doses mais baixas de cafeína após a coadministração de princípios ativos que diminuem a eliminação de cafeína em adultos (por exemplo, cimetidina e cetoconazol), e doses mais altas de cafeína após a coadministração de princípios ativos que aumentem a eliminação de cafeína (por exemplo, fenobarbital e fenitoína). Quando houver dúvidas sobre possíveis interações, as concentrações plasmáticas de cafeína devem ser medidas.

Como o crescimento excessivo de bactérias no intestino está associado com o desenvolvimento de enterocolite necrosante, teoricamente, a coadministração de citrato de cafeína com medicamentos que suprimem a secreção de ácido gástrico (bloqueadores anti-histamínicos dos receptores H2 ou inibidores de bomba de prótons) pode aumentar o risco de enterocolite necrosante.

O uso concomitante de cafeína e doxapram pode potenciar os seus efeitos estimulantes sobre o sistema cardiorrespiratório e sobre o sistema nervoso central. Quando a administração concomitante for indicada, o ritmo cardíaco e a pressão arterial devem ser cuidadosamente monitorados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C).
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

O medicamento fechado não necessita de nenhuma condição especial de armazenamento.

Após a abertura da ampola, o medicamento deve ser usado imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios:

PEYONA® pode ser administrado por infusão intravenosa e por via oral.

A técnica asséptica deve ser estritamente observada durante o manuseio do medicamento uma vez que não há presença de nenhum conservante.

PEYONA® deve ser administrado por infusão intravenosa durante 10 - 30 minutos.

PEYONA® deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e alterações na sua cor antes da administração. Descartar ampolas contendo solução com a coloração alterada ou partícula visível.

A solução diluída deve ser clara e incolor. Não utilizar a preparação se ela estiver com a coloração alterada ou contiver partículas estranhas.

PEYONA® pode ser utilizado sem qualquer diluição ou diluído em soluções estéreis para infusão tais como dextrose estéril 50 mg/mL (5%), cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) e gliconato de cálcio 100 mg/mL (10%) imediatamente após ser retirado da ampola. Apenas para uso único. Qualquer porção não utilizada de cada ampola deve ser devidamente descartada. Não guardar porções não utilizadas para administração posterior.

PEYONA® não deve ser misturado ou administrado concomitantemente no mesmo equipo intravenoso com outros medicamentos.

Não há qualquer outra exigência especial para descarte.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

O tratamento com **PEYONA®** deve ser iniciado sob a supervisão de um médico especialista em tratamento intensivo neonatal. O tratamento deve ser administrado apenas na unidade de terapia intensiva neonatal.

PEYONA® deverá ser administrado por infusão intravenosa controlada, utilizando uma bomba de infusão de seringa ou outro dispositivo de infusão com medidor.

A dose de ataque de 20 mg de citrato de cafeína por kg do peso corporal deve ser administrada por infusão intravenosa lenta durante 30 minutos sob supervisão médica.

Após um intervalo de 24 horas, as doses de manutenção de 5 mg por kg do peso corporal podem ser administradas por infusão intravenosa lenta durante 10 minutos a cada 24 horas. Alternativamente, as doses de manutenção de 5 mg por kg de peso corporal podem ser administradas por administração oral, assim como através de um tubo nasogástrico a cada 24 horas.

As doses de ataque e de manutenção de citrato de cafeína recomendadas são fornecidas na tabela a seguir, a qual esclarece a relação entre o volume da injeção e as doses administradas expressas como citrato de cafeína.

Observe que a dose em cafeína base é a metade da dose expressa como citrato de cafeína. A quantidade de 20 mg de citrato de cafeína é equivalente a 10 mg de cafeína, na forma de base.

	Dose de citrato de cafeína (Volume)	Dose de citrato de cafeína	Via de administração	Frequência

		(mg/kg de peso corporal)		
Dose de ataque	1,0 mL/kg de peso corporal	20 mg/kg de peso corporal	Infusão intravenosa (durante 30 minutos)	Uma vez
Dose de manutenção*	0,25 mL/kg de peso corporal	5 mg/kg de peso corporal	Infusão intravenosa (durante 10 minutos) ou através de administração oral	A cada 24 horas*

*Começando 24 horas após a dose de ataque

Ajustes de dosagem e monitoramento

As concentrações plasmáticas de cafeína podem necessitar de monitoramento periódico ao longo do tratamento em casos de resposta clínica incompleta ou se existirem sinais de toxicidade. Além disso, poderá ser necessário ajustar as doses de acordo com o critério do médico após acompanhamento de rotina das concentrações plasmáticas de cafeína nas seguintes situações de risco:

- lactentes muito prematuros (<28 semanas de idade gestacional e/ou peso corporal <1.000 g), especialmente quando recebem nutrição parenteral;
- lactentes com insuficiência hepática e renal;
- lactentes com distúrbios convulsivos;
- lactentes com doença cardíaca diagnosticada e clinicamente significativa;
- lactentes que recebem coadministração de medicamentos que interferem com o metabolismo da cafeína;
- lactentes cujas mães consomem cafeína durante a produção de leite materno para a amamentação.

É aconselhável medir os níveis basais de cafeína em:

- lactentes cujas mães ingeriram grandes quantidades de cafeína antes do parto;
- lactentes que tenham sido previamente tratados com a teofilina, a qual é metabolizada em cafeína.

A cafeína tem uma meia-vida prolongada em recém-nascidos prematuros, existindo a possibilidade de acumulação, o que pode requerer o acompanhamento das crianças tratadas por um período prolongado.

As amostras de sangue para o monitoramento devem ser colhidas imediatamente antes da próxima dose no caso de ineficácia terapêutica, e 2 a 4 horas após a dose anterior, caso se suspeite de toxicidade.

Embora a faixa terapêutica de concentração plasmática da cafeína não tenha sido determinada na literatura, os níveis de cafeína nos estudos associados com benefício

clínico variaram de 8 a 30 mg/L, não tendo surgido normalmente preocupações de segurança com níveis plasmáticos inferiores a 50 mg/L.

O medicamento não deve ser administrado via injeção intramuscular, subcutânea, intratecal ou intraperitoneal.

Duração do Tratamento:

A duração do tratamento está estritamente relacionada à idade gestacional e comumente continua até 34 semanas após a idade de concepção. A eficácia e segurança do tratamento com cafeína foram avaliadas após 12 dias em recém-nascidos prematuros de 28 a 33 semanas de idade gestacional no estudo clínico pivotal controlado por placebo. A duração do tratamento de apneia da prematuridade em um amplo estudo multicêntrico recente em recém-nascidos prematuros com 25-30 semanas de idade gestacional relatou um período de tratamento mediano de 37 dias.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Os dados pré-clínicos não revelaram risco significativo para os seres humanos com base em estudos de toxicidade de dose repetida de cafeína. Contudo, em doses altas foram induzidas convulsões em roedores e em doses terapêuticas algumas alterações comportamentais em ratos recém-nascidos, muito provavelmente como consequência de uma maior expressão dos receptores de adenosina que persistiu até a vida adulta. O medicamento não apresentou risco mutagênico ou oncogênico. O potencial teratogênico e os efeitos no desempenho reprodutivo observados nos animais não são relevantes para sua indicação em crianças.

Estudos de seguimento de longo prazo publicados não mostraram que a cafeína afeta de modo adverso o desenvolvimento ou os parâmetros de crescimento neurológico.

No estudo controlado, pivotal e duplo-cego, o número relatado de eventos adversos foi semelhante para os grupos de citrato de cafeína e placebo.

Como todos os medicamentos, **PEYONA®** pode causar efeitos secundários, embora nem todas as pessoas os manifestem. No entanto, é difícil distinguir as complicações frequentes que se manifestam nos bebês prematuros das complicações da própria doença.

Segue a classificação:

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10):

- Flebite e inflamação no local da perfusão.

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000):

- Reações de hipersensibilidade.

Frequência desconhecida

- Sepse;
- Hipoglicemia e hiperglicemia, atraso no crescimento e intolerância à alimentação;

- Estimulação do sistema nervoso central, como irritabilidade, nervosismo e inquietação, lesão cerebral e crise convulsiva;
- Surdez;
- Taquicardia também associada com aumento do volume ventricular esquerdo e aumento do volume sistólico;
- Regurgitação, aumento da aspiração do conteúdo gástrico, enterocolite necrosante;
- Aumento da frequência urinária, aumento dos níveis de sódio e cálcio na urina, redução da hemoglobina e diminuição da tiroxina.

Flebite e alterações inflamatórias locais podem ocorrer após a infiltração inadvertida do tecido cutâneo e subcutâneo no local da infusão.

Raramente foram relatadas reações sugestivas de hipersensibilidade.

A farmacologia e a toxicologia conhecida da cafeína e outras metilxantinas predizem os prováveis eventos adversos do citrato de cafeína. Os efeitos descritos incluem estimulação do sistema nervoso central (SNC) como irritabilidade, inquietação e nervosismo, e efeitos cardíacos como taquicardia, hipertensão e aumento do volume sistólico. Estes efeitos estão relacionados com a dose, podendo ser necessária a medição dos níveis plasmáticos e redução da dosagem.

Enterocolite necrosante:

A enterocolite necrosante é uma causa comum de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros. Existem relatos de possível associação entre a utilização de metilxantinas e o desenvolvimento de enterocolite necrosante. Contudo, não foi estabelecida uma relação causal entre o uso de cafeína ou outras metilxantinas e a enterocolite necrosante. Em um estudo duplo-cego, controlado por placebo de citrato de cafeína (n=85), a enterocolite necrosante foi diagnosticada na fase em esquema cego do estudo em duas crianças sob tratamento ativo, em uma criança que recebeu placebo e em três crianças sob tratamento com cafeína durante a fase aberta do estudo. Três das crianças que apresentaram enterocolite necrosante durante o estudo foram a óbito.

Um amplo estudo multicêntrico (n = 2006) para investigar a evolução clínica a longo prazo de lactentes prematuros tratados com citrato de cafeína não revelou qualquer aumento da frequência de enterocolite necrosante no grupo tratado com cafeína comparativamente ao grupo que recebeu placebo. Tal como é aconselhável para todos os recém-nascidos prematuros, aqueles tratados com citrato de cafeína devem ser cuidadosamente acompanhados para a detecção do aparecimento de enterocolite necrosante. Observou-se lesão cerebral, convulsões e surdez, mas estas reações foram mais frequentes no grupo tratado com placebo. A cafeína pode suprimir a síntese de eritropoietina e, consequentemente, reduzir a concentração de hemoglobina com o tratamento prolongado. Observaram-se decréscimos transitórios dos níveis de tiroxina (T4) em lactentes no início da terapêutica, mas que não se mantiveram com a continuação da mesma. Os dados disponíveis não indicam quaisquer reações adversas de longo prazo da terapêutica neonatal com cafeína no que diz respeito ao desenvolvimento neurológico,

ao atraso de desenvolvimento ou aos sistemas cardiovascular, gastrintestinal ou endócrino. A cafeína não parece agravar a hipóxia cerebral ou exacerbar quaisquer lesões dela resultantes, embora tal possibilidade não possa ser descartada.

Os eventos adversos descritos na literatura publicada em curto e longo prazo incluem:

Infecções e infestações:

Meningite, infecção na via respiratória, infecção do *shunt*.

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

Alterações na concentração de glicose sanguínea (hipoglicemia e hiperglicemia), atraso no desenvolvimento. Podem ser observados intolerância alimentar e aumento do aspirado gástrico.

Distúrbios do sistema nervoso:

Convulsões.

Distúrbios do ouvido e labirinto:

Surdez.

Distúrbios Psiquiátricos:

Inquietação pode ocorrer em altos níveis plasmáticos de cafeína. Esse sintoma é resolvido com a redução da dose.

Distúrbios cardíacos:

Taquicardia, associada ao aumento do débito ventricular esquerdo e ao aumento do volume sistólico.

Distúrbios respiratório, torácico e do mediastino:

Asma.

Distúrbios gerais e condições do local de administração:

Irritabilidade e nervosismo podem ocorrer em altos níveis plasmáticos de cafeína. Esses sintomas são resolvidos com a redução da dose.

Investigações:

Aumentos no cálcio e sódio na urina foram associados com o aumento da taxa de fluxo urinário e aumento da depuração de creatinina. Sua significância clínica é duvidosa.

Lesão, envenenamento e complicações do procedimento:

Mau funcionamento do *shunt* (incluindo procedimento ou revisão do *shunt* ventrículo-peritoneal), trauma craniano.

Procedimentos médicos e cirúrgicos:

Gastrostomia, reparo da persistência do canal arterial, reparo da hérnia inguinal.

Estudos de seguimento de longo prazo publicados não mostraram que a cafeína afeta de modo adverso o desenvolvimento ou os parâmetros de crescimento neurológico.

Se algum dos efeitos secundários agravarem-se ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados nesta bula, informe o seu médico ou farmacêutico.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE:

Após a superdose, os níveis da cafeína sérica publicados variaram de aproximadamente 50 a 350 mg/L. Toxicidade séria foi associada a níveis plasmáticos maiores que 50 mg/L.

Os sinais e sintomas relatados na literatura após a superdose de cafeína em crianças prematuras incluem hiperglicemia, hipocalemia, tremores finos das extremidades, agitação, hipertonia, opistótono, movimentos tônico-clônicos, convulsões, taquipneia, taquicardia, vômito, irritação gástrica, hemorragia gastrointestinal, pirexia, nervosismo, aumento da ureia sanguínea e aumento na contagem de leucócitos e movimentos involuntários dos lábios e mandíbula. Foi relatado um caso de superdose de cafeína complicado pelo desenvolvimento de hemorragia intraventricular e sequelas neurológicas de longo prazo. Nenhum óbito associado à superdose de cafeína foi relatado em crianças prematuras.

O tratamento da superdose de cafeína é primariamente sintomático e de apoio. As concentrações plasmáticas de potássio e glicose devem ser monitoradas e a hipocalemia e a hiperglicemia devem ser corrigidas.

As concentrações plasmáticas de cafeína diminuíram após transfusão total. As convulsões podem ser tratadas com administração intravenosa de anticonvulsivantes (diazepam ou um barbitúrico, assim como pentobarbital sódico ou fenobarbital).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0058.0115

Registrado e Importado por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi n° 151 - Estrada dos Romeiros Km 39,2

Santana de Parnaíba - SP

CNPJ n° 61.363.032/0001-46 - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido por:

Alfasigma S.p.A. - Pescara – Itália

Embalado por (embalagem secundária):

Alfasigma S.p.A. - Pescara – Itália ou

Chiesi Farmacêutica Ltda. – Santana de Parnaíba – SP – Brasil

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em XX/XX/202X.

PEYONA_SOL_INJ_100580115_VPS7

CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar – Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
01/07/2015	0581313/15-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/10/2009	806468/09-7	1458 - MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo	09/08/2010	• Para quê este medicamento é indicado? • Como esste medicamento funciona? • O que devo saber antes de usar este medicamento? • Advertências e precauções • Interações medicamentosas • Reações adversas • Superdose	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML
07/03/2016	1334927/16-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	1248333/16-8	10135 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de embalagem secundária	04/02/2016	• Dizeres legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML
10/11/2017	2191663/17-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/11/2017	2188885/17-0	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	09/11/2017	• Dizeres legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML
06/02/2019	0113338/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2014	0954600/14-6	10218 – MEDICAMENTO NOVO – Ampliação do prazo de validade	28/01/2019	• Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML

CHIESI FARMACEUTICA LTDA
Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691
14º andar – Torre Sigma
CEP: 04730-000
São Paulo, Brasil
Tel.: +55 11 3095 2300
www.chiesi.com.br

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/02/2019	0116273/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/10/2014	0954600/14-6	10218 – MEDICAMENTO NOVO – Ampliação do prazo de validade	28/01/2019	• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML
20/04/2021	1508945/21-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• Reações adversas: • Dizeres legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML
A ser gerado no momento do protocolo	A ser gerado no momento do protocolo	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	• Cuidados de armazenamento • Dizeres legais	VP/VPS	20 MG/ML SOL INJ OR CT BAND PLAS 10 AMP VD TRANS X 1,0 ML

Detalhe do Produto: PEYONA

Nome do Produto	PEYONA	**Complemento da Marca**		**Número do Processo**	25351.620445/2009-41
Número da Regularização	100580115	**Data da Regularização**	09/08/2010	**Vencimento da Regularização**	08/2035
Empresa Detentora da Regularização	CHIESI FARMACÊUTICA LTDA	**CNPJ**	61.363.032/0001-46	**AFE**	1.00.058-0
Princípio Ativo	CITRATO DE CAFEÍNA			**Categoria Regulatória**	Novo
Medicamento de referência	MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA DESDE 15/06/2018				
Classe Terapêutica	ESTIMULANTES RESPIRATORIOS			**ATC**	
Tipo de Priorização	Ordinária	**Parecer Público**	-		
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	**Rotulagem**	• PEYONA_SOL DIL INF IV-OR.PDF - 1 de 1		

Nº	**Apresentação**	**Registro**	**Forma Farmacêutica**	**Data de Publicação**	**Validade**
1	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV/OR CT 10 AMP VD TRANS X 1 ML Ativo	1005801150015	Solução p/ Diluição p/ Infusão	09/08/2010	36 meses
Princípio Ativo	CITRATO DE CAFEÍNA				
Complemento Diferencial da Apresentação	-				
Embalagem	• Primária - Ampola de vidro transparente • Secundária - Cartucho				
Local de Fabricação	• **Fabricante:** CHIESI FARMACÊUTICA LTDA **CNPJ:** - 61.363.032/0001-46 **Endereço:** SANTANA DE PARNAÍBA - SP - BRASIL **Etapa de Fabricação:** Embalagem secundária • **Fabricante:** ALFASIGMA S.P.A. **Código Único:** A000020 **Endereço:** VIA ENRICO FERMI, 1 – 65020 ALANNO (PE) - ITÁLIA **Etapa de Fabricação:** Processo produtivo completo				
Via de Administração	ENDOVENOSA/INTRAVENOSA ORAL				
Conservação	CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30ºC)				
Restrição de prescrição	Venda sob Prescrição Médica				
Restrição de uso	Pediátrico em recém-nascidos				
Destinação	Hospitalar				
Tarja	Vermelha				
Apresentação fracionada	Não				

2	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV/OR CT 10 AMP VD TRANS X 3 ML Ativo	1005801150023	Solução p/ Diluição p/ Infusão	09/08/2010	36 meses

GGREM	Medicamento (Laboratório)	Apresentação	ICMS 0%	ICMS 12%	ICMS 17%	ICMS 17,5%	ICMS 18%	ICMS 19%	ICMS 19,5%	ICMS 20%	ICMS 20,5%	ICMS 21%	ICMS 22%	ICMS 22,5%	ICMS 23%
	Laboratório		PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 17,5%	PF 18%	PF 19%	PF 19%	PF 20%	PF 21%	PF 21%	PF 22%	PF 22,5%	PF 23%
	Dec. Jud./Anl. Rec. / CAP / Reg. Preço / ICMS0%		PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 17,5%	PMVG 18%	PMVG 19%	PMVG 19%	PMVG 20%	PMVG 21%	PMVG 21%	PMVG 22%	PMVG 22,5%	PMVG 23%
CITARABINA															
541519040016006	CITARABINA (VIATRIS FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA)	20 MG/ML SOL INJ IT/SC/IV CT 5 FA VD TRANS X 50 ML	580,83	660,03	699,80	704,04	708,33	717,07	721,53	726,04	730,60	735,23	744,65	749,46	754,32
			455,78	517,93	549,13	552,46	555,83	562,68	566,19	569,72	573,30	576,94	584,33	588,10	591,91
541519040016106	CITARABINA (VIATRIS FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA)	20 MG/ML SOL INJ IT/SC/IV CT 10 FA VD TRANS X 50 ML	1173,55	1333,58	1413,92	1422,48	1431,16	1448,83	1457,83	1466,94	1476,16	1485,51	1504,55	1514,26	1524,09
			920,88	1046,46	1109,50	1116,22	1123,03	1136,90	1143,96	1151,11	1158,34	1165,68	1180,62	1188,24	1195,95
CITRATO DE CAFEÍNA															
508513060011102	PEYONA (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA)	20 MG/ML SOL DIL INFUS IV/OR CT 10 AMP VD TRANS X 1 ML	973,51	1106,26	1172,90	1180,01	1187,21	1201,86	1209,33	1216,89	1224,54	1232,29	1248,09	1256,14	1264,30
			763,91	868,08	920,37	925,95	931,60	943,10	948,96	954,89	960,90	966,98	979,38	985,69	992,10
540912030004403	DORIL (COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A.) Liberado	(500 + 30) MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20	21,55	24,49	25,96	26,12	26,28	26,60	26,77	26,94	27,11	27,28	27,63	27,81	27,99
			16,91	19,22	20,37	20,50	20,62	20,87	21,01	21,14	21,27	21,41	21,68	21,82	21,96
CITRATO DE CLOMIFENO															
531625101113413	INDUX (EMS SIGMA PHARMA LTDA)	50 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10	46,67	53,03	56,23	56,57	56,91	57,62	57,98	58,34	58,70	59,08	59,83	60,22	60,61
			36,62	41,61	44,12	44,39	44,66	45,21	45,50	45,78	46,06	46,36	46,95	47,25	47,56
525003101115414	CLOMID (SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.)	50 MG COM CT BL AL PLAS INC X 10	48,30	54,89	58,19	58,55	58,90	59,63	60,00	60,38	60,75	61,14	61,92	62,32	62,73
			37,90	43,07	45,66	45,95	46,22	46,79	47,08	47,38	47,67	47,98	48,59	48,90	49,22
CITRATO DE CÁLCIO;COLECALCIFEROL															
508502501135316	MIOCALVEN D (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA) Liberado	2370 MG + 200 UI PO SUS OR CT 30 ENV PAP/PE/AL X 4 G	62,72	71,27	75,57	76,02	76,49	77,43	77,91	78,40	78,89	79,39	80,41	80,93	81,45
			49,22	55,93	59,30	59,65	60,02	60,76	61,14	61,52	61,90	62,30	63,10	63,51	63,91
508502502131314	MIOCALVEN D (CHIESI FARMACÊUTICA LTDA) Liberado	2370 MG + 200 UI PO SUS OR CT 60 ENV PAP/PE/AL X 4 G	118,85	135,06	143,19	144,06	144,94	146,73	147,64	148,56	149,50	150,44	152,37	153,35	154,35
			93,26	105,98	112,36	113,04	113,73	115,14	115,85	116,57	117,31	118,05	119,56	120,33	121,12
CITRATO DE FENTANILA															
509520120028407	CITRATO DE FENTANILA (FRESENIUS KABI BRASIL LTDA)	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 2ML	110,79	125,90	133,48	134,29	135,11	136,78	137,63	138,49	139,36	140,24	142,04	142,95	143,88
			86,94	98,79	104,74	105,38	106,02	107,33	108,00	108,67	109,36	110,05	111,46	112,17	112,90
509520120028507	CITRATO DE FENTANILA (FRESENIUS KABI BRASIL LTDA)	50 MCG/ML SOL INJ EPI/IM/IV CX 50 AMP VD AMB X 10ML	308,90	351,02	372,17	374,42	376,71	381,36	383,73	386,13	388,55	391,01	396,03	398,58	401,17
			242,39	275,45	292,04	293,81	295,60	299,25	301,11	303,00	304,89	306,82	310,77	312,77	314,80
506717090072503	FENTANEST (CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.)	0,05 MG/ML SOL INJ IM/IV CX 25 FA VD AMB X 10 ML	410,46	466,43	494,53	497,53	500,56	506,74	509,89	513,08	516,30	519,57	526,23	529,63	533,06
			322,09	366,01	388,06	390,41	392,79	397,64	400,11	402,61	405,14	407,71	412,93	415,60	418,29
506717090072603	FENTANEST (CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.)	0,05 MG/ML SOL INJ CX 50 EST X AMP VD AMB X 2 ML	289,14	328,57	348,36	350,47	352,61	356,96	359,18	361,43	363,70	366,00	370,69	373,08	375,51
			226,89	257,83	273,36	275,01	276,69	280,11	281,85	283,62	285,40	287,20	290,88	292,76	294,66