

**CAPNEU**  
**CAFFEINE CITRATE**

Injeksi i.v.  
20mg/mL

**KOMPOSISI:**

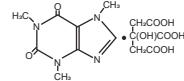
Tiap mL mengandung :  
Caffeine Citrate 20 mg  
(larutan mengandung Caffeine Anhydrous 10 mg, Citric Acid Monohydrate, dan Sodium Citrate Dihydrate dalam air untuk injeksi)

**PEMERIAN:**

Larutan jernih dan tidak berwarna.

**DESKRIPSI:**

Caffeine, stimulan sistem saraf pusat, adalah serbuk keistian atau granul putih tidak berbau, dengan rasa pahit. Caffeine sedikit larut dalam air dan etanol pada suhu kamar. Nama kimia Caffeine adalah: 3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6-dione. Adanya asam sitrat membentuk garam Caffeine Citrate dalam larutan. Struktur kimia dan berat molekul Caffeine Citrate adalah sebagai berikut:



C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> Berat Molekul 386.31

**FARMAKOLOGI KLINIS:**

**Mekanisme aksi**

Caffeine secara struktural menyerupai senyawa methylxanthines lain seperti teofilin dan teobromin. Caffeine adalah relaksan otot polos bronkial, stimulan sistem saraf pusat (SSP), stimulan otak jantung dan diuretik. Meskipun mekanisme kerja Caffeine dalam apnea prematur tidak diketahui, beberapa penelitian telah dilakukan, yaitu: (1) stimulasi pusat pernapasan, (2) meningkatkan jumlah udara dalam satu menit pada saat ventilasi, (3) mengurangi ambang batas pada hiperkapnia, (4) meningkatkan respon terhadap hiperkapnia, (5) meningkatkan tonus otot rangka, (6) menurunkan ketebalan diafragma, (7) meningkatkan laju metabolisme, dan (8) meningkatkan konsumsi oksigen.

Sebagian besar efek ini dikaitkan terhadap antagonisme kedua receptor adenosin Caffeine, subtype A1 dan A2, yang telah ditunjukkan dalam uji ikatan protein dan diamati pada konsentrasi yang mendekati efek terapeutik.

**Farmakokinetik Absorpsi**

Setelah pemberian 10 mg basa Caffeine/kg secara oral untuk neonatus prematur, tingkat plasma punca ( $C_{max}$ ) Caffeine berkisar antara 6 hingga 10 mg/L dan rata-rata untuk mencapai konsentrasi punca ( $T_{max}$ ) berkisar antara 30 menit hingga 2 jam.  $T_{max}$  tidak dipengaruhi oleh pemberian susu formula. Namun, bioavailabilitas absolut pada neonatus prematur tidak sepuhnya diperkirakan.

**Distribusi**

Caffeine didistribusikan dengan cepat ke otak. Kadar Caffeine dalam cairan cerebrospinal neonatus prematur mendekati kadar Caffeine dalam plasma. Volume rata-rata distribusi Caffeine pada bayi (0.8 hingga 0.9 L/kg) sedikit lebih tinggi dari pada orang dewasa (0.6 L/kg). Data ikatan protein plasma tidak tersedia untuk neonatus atau bayi. Pada orang dewasa, rata-rata ikatan protein plasma sebesar 20% di dalam sel darah kental 36%.

**Metabolisme**

Sitokrom hati P450 1A2 (CYP1A2) terlibat dalam biotransformasi Caffeine. Metabolisme Caffeine pada neonatus prematur kurang karena sistem enzim yang belum sempurna.

Interkonversi antara Caffeine dan teofilin telah dilaporkan pada neonatus prematur; kadar Caffeine setelah pemberian teofilin adalah sekitar 25% dari teofilin, dan sekitar 3 hingga 8% dari Caffeine yang diberikan akan dikonversi menjadi teofilin.

**Eliminasi**

Pada bayi yang baru lahir, eliminasi Caffeine jauh lebih lambat dari pada orang dewasa karena fungsi hati dan / atau ginjal yang belum sempurna. Waktu paruh ( $T_{1/2}$ ) dan fraksi tidak berubah yang diukur dalam urin ( $A_e/C_{e,urine}$ ) pada bayi telah terbukti berbanding terbalik dengan usia kehamilan / partus dan waktu lahir.

Pada neonatus,  $T_{1/2}$  adalah sekitar 3 sampai 4 hari dan  $A_e$  sekitar 86% (dalam 6 hari). Pada usia 9 bulan, metabolisme Caffeine mendekati metabolisme orang dewasa ( $T_{1/2} = 5$  jam dan  $A_e = 1\%$ ).

**Populasi Khusus**

Studi farmakokinetik Caffeine pada neonatus dengan kelainan fungsi hati atau ginjal belum dilakukan. Caffeine Citrate harus diberikan dengan hati-hati pada neonatus prematur dengan gangguan fungsi hati atau ginjal.

Konsentrasi Caffeine dalam serum harus dipantau dan pemberian dosis Caffeine Citrate harus disesuaikan untuk menghindari toksitas pada populasi ini.

**Studi Klinis**

Satu studi multicenter, acak, dan double-blind membandingkan Caffeine Citrate dengan placebo pada delapan puluh lima (65) bayi prematur (usia kehamilan 28 hingga <33 minggu) dengan apnea prematur. Apnea prematur didefinisikan sebagai kondisi dimana setidaknya terjadi 6 episode apnea yang lebih lama dari 20 detik dalam periode 24 jam tanpa penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan pengobatan open-label Caffeine Citrate jika apnea tetap tidak terkendali selama fase uji klinik double-blind.

Persepsi pasien tanpa apnea pada hari ke 2 pengobatan (24 hingga 48 jam setelah loading dose) secara signifikan lebih besar pada pasien yang diberi Caffeine Citrate daripada placebo. Tabel berikut merangkum titik akhir yang dilihat secara klinis yang dievaluasi dalam penelitian ini:

|  | Caffeine Citrate | Placebo | p-value |
|--|------------------|---------|---------|
| Jumlah pasien yang dievaluasi <sup>a</sup>                                 | 45               | 37      |         |
| % pasien dengan no kejadian apnea pada hari kedua                          | 26.7             | 8.1     | 0.03    |
| Laju apnea pada hari kedua (per 24 jam)                                    | 4.9              | 7.2     | 0.134   |
| % pasien dengan 50% penurunan kejadian apnea dari baseline pada hari kedua | 76               | 57      | 0.07    |

<sup>a</sup> dari 85 pasien yang menerima obat, 3 pasien tidak disertakan dalam analisis efikasi karena pasien mengalami 6 episode apnea / 24 jam pada baseline.

Dalam studi 10 hingga 12 hari ini, jumlah rata-rata hari dengan no kejadian apnea adalah 3 pada kelompok Caffeine Citrate dan 1.2 pada kelompok placebo. Jumlah rata-rata pasien dengan 50% penurunan kejadian apnea dari baseline adalah 6.8 pada kelompok Caffeine Citrate dan 4.6 pada kelompok placebo.

**INDIKASI DAN PENGGUNAAN:**  
Injeksi Caffeine Citrate diindikasikan untuk pengobatan apnea primer pada bayi prematur.

**KONTINDIKASI:**  
Caffeine Citrate dikontaindikasikan pada pasien yang telah menunjukkan hipersensitivitas pada setiap komponennya.

**PERINGATAN:**  
Selama uji klinis double-blind, placebo-controlled, terjadi enam kasus enterokolitis nekrotikans di antara 85 bayi yang diteriti (Caffeine = 46, placebo = 39), dengan tiga kasus yang mengakibatkan kematian. Lima dari enam pasien dengan enterokolitis nekrotikans telah diakut atau telah terapar Caffeine Citrate.

Laporan kasus literatur yang terpublikasi telah memperhatikan pertanyaan tentang kemungkinan hubungan antara penggunaan methylxanthines dan koloid enterokolitis nekrotikans, meskipun hubungan sebab akibat antara penggunaan methylxanthine dan enterokolitis nekrotikans belum ditetapkan. Karuna itu, seperti halnya semua bayi prematur, pasien yang diberi dengan Caffeine Citrate harus dipantau dengan cermat dalam hal enterokolitis nekrotikans.

**PERHATIAN:**  
Umum

Apnea prematur adalah diagnosis eksklusif. Penyebab lain apnea (mis., gangguan sistem saraf pusat, penyakit paru-paru, anemia, sepsis, gangguan metabolisme, abnormalitas kardiovaskular, atau apnea obstruktif) harus dikemasingkan atau ditangani dengan benar sebelum inisiasi Caffeine Citrate.

Caffeine adalah stimulan sistem saraf dan dalam kasus overdosis Caffeine, telah dilaporkan terjadinya kejang. Caffeine Citrate harus digunakan dengan hati-hati dengan gangguan kejang.

Durasi pengobatan apnea prematur dalam uji klinis placebo-controlled dibatasi 10 hingga 12 hari. Keamanan dan khasiat Caffeine Citrate untuk periode pengobatan yang lebih lama belum ditetapkan. Keamanan dan efektivitas Caffeine untuk digunakan dalam pengobatan profilaktis sindrom kematian bayi mendadak (*sudden infant death syndrome / SIDS*) atau sebelum ekstubasi pada bayi yang menerima ventilasi mekanik juga belum ditetapkan.

**Kardiovaskular**

Meskipun tidak ada kasus toksitas jantung yang dilaporkan dalam uji klinis placebo-controlled, dalam studi yang dipublikasikan, Caffeine telah terbukti meningkatkan denyut jantung, output ventrikular, dan stroke volume. Karuna itu, Caffeine Citrate harus digunakan dengan hati-hati pada bayi dengan penyakit kardiovaskular.

**Sistem Ginjal dan Hepatitis**

Caffeine Citrate harus diberikan dengan hati-hati pada bayi dengan gangguan

fungsional ginjal atau hati. Konsentrasi Caffeine dalam serum harus dipantau dan pemberian dosis Caffeine Citrate harus disesuaikan untuk menghindari toksitas pada populasi ini (lihat FARMAKOLOGI KLINIS, Farmakinetik, Eliminasi dan Populasi Khusus).

**Pemeriksaan laboratorium**

Seluruh inisiasi Caffeine Citrate, baseline kadar serum Caffeine pada bayi yang sebelumnya telah diobati dengan teofilin harus diukur, karena bayi prematur memetabolisme teofilin menjadi Caffeine. Kadar serum awal Caffeine juga harus diukur pada bayi yang lahir itu yang mengonsumsi Caffeine sebelum melahirkan, karena Caffeine mudah melewati plasenta. Dalam uji klinis placebo-controlled, kadar Caffeine berkisar antara 8 hingga 10 mg/kg. Rata-rata Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar 1 mL/kg (20 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 10 mg/kg sebagai basa Caffeine diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine (diberikan secara intravena, diikuti oleh dosis pemeliharaan 0.25 mg/kg (5 mg/kg) Caffeine Citrate setara dengan 5 mg/kg sebagai basa Caffeine) selama 24 jam. Durasi pengobatan dalam perlakuan ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, dilarikan untuk "menyelamatkan" bayi dengan penyebab apnea lainnya yang dapat diidentifikasi. Dosis awal Caffeine Citrate sebesar

**PT ETHICA  
Industri Farmasi**

selama lebih dari 30 menit.  
 - Dosis pemeliharaan harian yang lebih rendah yaitu 5 mg/kg berat badan bayi dihitung sebagai Caffeine Citrate (setara dengan basa Caffeine 2,5 mg/kg) akan diberikan 24 jam setelah pemberian dosis awal, diberikan melalui infus intravena selama lebih dari 10 menit.

Jika bayi Anda gagal merespon dosis awal (setelah setidaknya 4 jam), dokter atau perawat mungkin akan memberikan 1 kali tambahan dosis awal, sebelum melanjutkan ke dosis pemeliharaan yang lebih rendah.

**Durasi Pengobatan**

Dokter yang merawat bayi akan anda menentukan berapa lama bayi Anda harus diberikan pengobatan menggunakan Capneu. Jika dalam 5-7 hari tidak mengalami apnea, dokter akan menghentikan pengobatan. Dokter dapat memerlukan waktu untuk mengetahui kadar Caffeine dalam sampel darah sebagai tanda-tanda pengobatan, atau jika bayi Anda tidak merespon terhadap terapi seperti yang diharapkan.

**Jika bayi Anda diberikan Capneu lebih banyak dari yang seharusnya**  
 Jika bayi Anda diberikan Capneu lebih banyak dari yang seharusnya secara tidak sengaja, efek samping yang dideskripsikan di bawah akan menjadi lebih terlihat. Dalam kasus overdosis yang sangat tinggi, serangan juga dapat terjadi. Jika muncul tanda-tanda overdosis, mohon berlahukan segera kepada dokter yang merawat bayi Anda. Pengobatan dengan Capneu harus segera dihentikan dan dokter harus segera menangani overdosis.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut mengenai penggunaan obat ini, tanyakan kepada dokter yang merawat bayi Anda.

**4. Efek samping yang mungkin terjadi**

Seperti semua obat, obat ini dapat menyebabkan efek samping, walaupun tidak semua orang mengalaminya. Namun, untuk itu, membedakn efek samping dari komplikasi yang umum terjadi pada bayi prematur dan komplikasi yang mungkin terjadi karena penyakit.

Selama pengobatan menggunakan Capneu, bayi Anda mungkin akan mengalami beberapa reaksi berikut:

**Efek samping serius**

- Penyakit usus serius dengan tinja berdarah (nekrosis enterokolitis)
- Kejang
- Reaksi Alergi
- Infeksi aliran darah (sepsis)

**Efek samping lainnya**

**Umum**

- Gangguan jantung seperti detak jantung cepat (takikardia)
- Peningkatan gula pada darah atau serum (hiperglikemia)
- Tidak umum**
- Gangguan jantung seperti irama jantung yang tidak teratur (aritmia)
- Tidak diketahui**
- Penurunan gula pada darah atau serum (hipoglikemia)
- Kegagalan pertumbuhan
- *Feeding intolerance*
- Stimulasi sistem saraf pusat seperti iritabilitas
- Gugup dan gelisah
- Ketidaknyamanan otak
- Tuli
- Regurgitasi
- Peningkatan aspirasi lambung
- Peningkatan aliran urin
- Peningkatan komponen urin tertentu (Natrium dan Kalsium)
- Perubahan pada hasil tes darah (penurunan kadar hemoglobin setelah pengobatan jangka panjang)
- Penurunan hormon tiroid di awal pengobatan

**Pelaporan efek samping**

Jika bayi Anda mengalami efek samping, bicarakan dengan dokter yang merawat bayi Anda. Termasuk kemungkinan efek samping yang tidak tercantum dalam leaflet ini. Anda juga dapat melaporkan efek samping secara langsung melalui sistem pelaporan nasional. Dengan melaporkan efek samping, Anda dapat membantu memberikan informasi lebih lanjut mengenai keamanan obat ini.

**5. Cara menyimpan Capneu**

Jauhkan obat ini dari pandangan dan jangkauan anak-anak. Simpan di bawah suhu 30°C. Setelah ampuil dibuka, obat harus segera digunakan.

Jangan gunakan obat ini setelah tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada label dan karton, atau jika terjadi perubahan warna atau kekeruhan pada larutan.

Ampul untuk injeksi harus diperiksa secara visual untuk partikel dan perubahan warna sebelum pemberian.

**6. Isi kemasan dan informasi lainnya**

Tiap 1 mL mengandung Caffeine Citrate 20 mg (larutan mengandung Caffeine Anhydrous 10 mg, Citric Acid Monohydrate, dan Sodium Citrate Dihydrate dalam air untuk injeksi)

Kemasan:

Dus, 6 ampul @ 2 mL

DKL2106720443A1

**HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Diproduksi oleh :  
**PT. ETHICA Industri Farmasi**  
 Bekasi - Indonesia

KEJADIAN TIDAK DIINGINKAN YANG LEBIH SERING TERJADI PADA KELOMPOK PASIEN YANG DIBERI CAFFEINE CITRATE DARIPADA PLASEBO SELAMA TERAPI DOUBLE-BLIND

| Kejadian merugikan                              | Caffeine Citrate N = 46 n (%) | Plasebo N = 39 n (%)      |
|---|-------------------------------|---------------------------|
| TUBUH, SECARA KESELURUHAN                       |                               |                           |
| Cedera yang tidak disengaja                     | 1 (2.2)<br>4 (8.7)<br>2 (4.3) | 0 (0)<br>2 (5.1)<br>0 (0) |
| Sepsis  |                               |                           |
| SISTEM KARDIOVASKULAR                           |                               |                           |
| Hemoragi (pendarahan)                           | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| SISTEM PENCERNAAN                               |                               |                           |
| Enterokolitis nekrotik                          | 2 (4.3)                       | 1 (2.6)                   |
| Gastritis                                       | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| Pendarahan gastrointestinal                     | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| SISTEM DARAH DAN LIMFA                          |                               |                           |
| Diseminasi intravaskular                        | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| Koagulasi                                       |                               |                           |
| KELAINAN METABOLIK DAN NUTRISI                  |                               |                           |
| Asidosis  | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| Healing abnormal                                | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| SISTEM SARAF                                    |                               |                           |
| Pendarahan otak/serebral                        | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| SISTEM PERNAFASAN                               |                               |                           |
| Dispnea   | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| Edema paru                                      | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| KULIT   |                               |                           |
| Kulit kering                                    | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| Ruang   | 4 (8.7)                       | 3 (7.7)                   |
| Kulit pecah-pecah                               | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| INDRA KHUSUS                                    |                               |                           |
| Retinopati yang berhubungan dengan prematuritas | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |
| SISTEM UROGENITAL                               |                               |                           |
| Gagal ginjal                                    | 1 (2.2)                       | 0 (0)                     |

Caffeine juga harus diukur pada bayi yang lahir dari ibu yang mengonsumsi Caffeine sebelum melahirkan, karena Caffeine mudah melewati plasenta. Dosis awal dan dosis pemeliharaan Caffeine Citrate yang disarankan adalah sebagai berikut:

|                    | Dosis Volume Caffeine Citrate | Dosis Caffeine Citrate mg/kg | Rute pemberian                                    | Frekuensi       |
|--------------------|-------------------------------|------------------------------|---|-----------------|
| Dosis awal         | 1 mL/kg                       | 20 mg/kg                     | Intravena* (lebih dari 30 menit)                  | Sekali          |
| Dosis pemeliharaan | 0.25 mL/kg                    | 5 mg/kg                      | Intravena* (lebih dari 10 menit atau secara oral) | Setiap 24 jam** |

\*menggunakan syringe infusion pump

\*\* dimulai 24 jam setelah dosis awal

PERHATIAN BAHWA DOSIS BASA CAFFEINE ADALAH SETENGAH DOSIS SAAT DINYATAKAN, SERAGAI CAFFEINE CITRATE (mis., 20 mg Caffeine Citrate setara dengan 10 mg basa Caffeine).

Konsentrasi serum Caffeine mungkin perlu dipantau secara berkala selama pengobatan untuk menghindari toksitas. Toksitas serius dikaitkan dengan kadar serum yang lebih besar dari 50 mg/L.

Injeksi Caffeine Citrate harus diperiksa secara visual untuk partikel dan perubahan warna sebelum pemberian. Ampul yang mengandung larutan yang telah berubah warna atau partikel yang terlihat harus dibuang.

**Kompatibilitas Obat**

Injeksi Caffeine Citrate 40 mg/2 mL stabil secara kimia selama 24 jam pada suhu kamar setelah dicampur dengan produk uji sebagai berikut :

- Injeksi Dekstrosa 5%
- Injeksi Kalsium Glukonat 10%

**SIMPAN DI BAWAH SUHU 30°C**

**TERLINDUNG DARI CAHAYA**

**HARUS DENGAN RESEP DOKTER**

Kemasan : Dus, 6 ampul @ 2 mL

DKL2106720443A1

Diproduksi oleh :  
**PT. ETHICA Industri Farmasi**  
 Bekasi - Indonesia

PB01-1510  
 2/2002

165 mm

222 mm