

CAPNEU
CAFFEINE CITRATE
Injeksi i.v.
20mg/mL

KOMPOSISI:

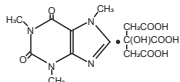
Tiap mL mengandung :
Caffeine Citrate 20 mg
(larutan mengandung Caffeine Anhydrous 10 mg, Citric Acid Monohydrate, dan Sodium Citrate Dihydrate dalam air untuk injeksi)

PEMERIAN:

Larutan jernih dan tidak berwarna.

DESKRIPSI:

Caffeine, stimulan sistem saraf pusat, adalah serbuk kristalin atau granuli putih tidak berbau, dengan rasa pahit. Caffeine sedikit larut dalam air dan etanol pada suhu kamar. Nama kimia Caffeine adalah 3,7-dihidro-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:



C₁₄H₁₄N₄O₇

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 otot jantung dan diuretik. Meskipun mekanisme kerja Caffeine dalam apnea prematur tidak diketahui, beberapa mekanisme telah dihipotesiskan, meliputi: (1) stimulasi pusat pernapasan, (2) meningkatkan jumlah udara dalam satu menit pada saat ventilasi, (3) mengurangi ambang batas pada hiperkapnia, (4) meningkatkan respons terhadap hiperkapnia, (5) meningkatkan tonus otot rangka, (6) menurunkan kelelahan diafragma, (7) meningkatkan laju metabolisme, dan (8) meningkatkan konsumsi oksigen.

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

Farmakokinetik

Absorpsi

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

Distribusi

Caffeine didistribusikan dengan cepat ke otak. Kadar Caffeine dalam cairan serebrospinal 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 secara in vitro adalah sekitar 36%.

Metabolisme

Sitokrom hati P450 1A2 (CYP1A2) terlibat dalam biotransformasi Caffeine. Metabolisme Caffeine pada neonatus prematur terbatas karena sistem enzim hati yang belum sempurna. Interkonversi antara Caffeine dan teofilin telah dilaporkan pada neonatus prematur; kadar Caffeine setelah pemberian teofilin adalah sekitar 25% kadar 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 diekskresi dalam urin (Ae) Caffeine pada bayi telah terbukti berbanding terbalik dengan usia kehamilan / pasca-konsepsi.

Pada neonatus, T_{1/2} adalah sekitar 3 sampai 4 hari dan Ae sekitar 86% (dalam 6 hari). Pada usia 9 bulan, metabolisme Caffeine mendekati metabolisme orang dewasa (T_{1/2} ≈ 5 jam dan Ae ≈ 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 toksisitas pada populasi ini.

Studi Klinis

Satu studi multicenter, acak, dan double-blind membandingkan Caffeine Citrate dengan placebo pada delapan puluh lima (85) bayi prematur, (usia kehamilan 28 hingga <33 minggu) dengan apnea prematuritas. Apnea prematuritas 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 mL/kg (5 mg/kg Caffeine Citrate setara dengan 2,5 mg/kg sebagai basa Caffeine) diberikan baik secara intravena atau oral (umumnya melalui feeding tube). Durasi pengobatan dalam penelitian ini dibatasi 10 hingga 12 hari. Dalam protokol, diizinkan untuk "menyelamatkan" bayi dengan pengobatan open-label Caffeine Citrate jika apnea tetap tidak terkendali selama fase uji klinik double-blind.

Persentase 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 relevan secara klinis yang dievaluasi dalam penelitian ini:

	Caffeine Citrate	Placebo	p-value
Jumlah pasien yang dievaluasi ¹	45	37	
% pasien dengan nol 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

¹ 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 nol 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 4,8 pada kelompok placebo.

INDIKASI DAN PENGGUNAAN:

Injeksi Caffeine Citrate diindikasikan untuk pengobatan apnea primer pada bayi prematur.

KONTRAINDIKASI:

Caffeine Citrate dikontraindikasikan 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 diteliti (Caffeine = 46, placebo = 39), dengan tiga kasus yang mengakibatkan kematian. Lima dari enam pasien dengan enterokolitis nekrotikans telah diacak atau telah terpapar Caffeine Citrate. Laporan dalam literatur yang terpublikasi telah mengangkat pertanyaan tentang kemungkinan hubungan antara penggunaan methylxanthines dan kejadian enterokolitis nekrotikans, meskipun hubungan sebab akibat antara penggunaan methylxanthine dan enterokolitis nekrotikans belum ditetapkan. Karena itu, seperti halnya semua bayi prematur, pasien yang diobati dengan Caffeine Citrate harus dipantau dengan cermat dalam hal enterokolitis nekrotikans.

PERHATIAN:

Umum

Apnea prematuritas adalah diagnosis eksklusi. Penyebab lain apnea (mis., gangguan sistem saraf pusat, penyakit paru-paru primer, anemia, sepsis, gangguan metabolisme, abnormalitas kardiovaskular, atau apnea obstruktif) harus dikesampingkan atau ditangani dengan benar sebelum inisiasi Caffeine Citrate. Caffeine adalah stimulan sistem saraf pusat dan dalam kasus overdosis Caffeine, telah dilaporkan terjadinya kejang. Caffeine Citrate harus digunakan dengan hati-hati pada bayi dengan gangguan kejang. Durasi pengobatan apnea prematuritas 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 efikasi Caffeine Citrate untuk digunakan dalam pengobatan profilaksis sindrom kematian bayi mendadak (sudden infant death syndrome / SIDS) atau sebelum ekstubasi pada bayi yang menerima ventilasi mekanis juga belum ditetapkan.

Kardiovaskular

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

Sistem Ginjal dan Hepatik

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

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

Pemeriksaan laboratorium

Sebelum 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 dari ibu yang mengonsumsi Caffeine sebelum melahirkan, karena Caffeine mudah melewati plasenta. Dalam uji klinis placebo-controlled, kadar Caffeine berkisar antara 8 hingga 40 mg/L. Rentang konsentrasi plasma terapeutik dari Caffeine tidak bisa ditentukan dari uji klinis placebo-controlled. Toksisitas serius telah dilaporkan dalam literatur ketika kadar Caffeine serum melebihi 50 mg/L. Konsentrasi Caffeine mungkin perlu dimonitor secara berkala selama perawatan untuk menghindari toksisitas. Dalam studi klinis yang dilaporkan dalam literatur, kasus hipoglikemia dan hiperglikemia telah diamati. Karena itu, serum glukosa pada bayi yang menerima Caffeine Citrate juga perlu dimonitor secara berkala.

Interaksi obat

Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) dikenal sebagai enzim utama yang terlibat dalam metabolisme Caffeine. Karena itu, Caffeine memiliki potensi untuk berinteraksi dengan obat yang merupakan substrat untuk CYP1A2, menghambat CYP1A2, atau menginduksi CYP1A2.

Terdapat beberapa data mengenai interaksi obat dengan Caffeine pada neonatus prematur. Berdasarkan data pada orang dewasa, dosis Caffeine yang lebih rendah mungkin diperlukan pada pemberian bersama obat-obatan yang mengurangi eliminasi Caffeine (mis., simetidin dan ketokonazol) dan dosis Caffeine yang lebih tinggi mungkin diperlukan pada pemberian bersama obat-obatan yang meningkatkan eliminasi Caffeine (mis., fenobarbital dan fenitoin).

Caffeine yang diberikan bersamaan dengan ketoprofen mengurangi volume urin pada empat sukarelawan sehat. Signifikansi klinis mengenai interaksi ini pada neonatus prematur tidak dapat ditentukan. Tidak ada data mengenai interaksi antara Caffeine dan teofilin telah dilaporkan pada neonatus prematur. Penggunaan obat-obatan tersebut secara bersamaan tidak direkomendasikan.

Karsinogenesis, Mutagenesis, Penurunan Kesuburan

Dalam studi selama 2 tahun pada tikus Sprague-Dawley, Caffeine (sebagai basa Caffeine) yang diberikan dalam air minum tidak bersifat karsinogenik pada tikus jantan dengan dosis hingga 102 mg/kg atau pada tikus betina dengan dosis hingga 170 mg/kg (kira-kira 2 dan 4 kali dosis awal maksimum yang direkomendasikan untuk pemberian intravena pada neonatus dengan basis mg/m²). Dalam studi selama 18 bulan pada tikus C57BL/6, tidak ada bukti tumorigenitas yang teramati pada dosis diet hingga 55 mg/kg (kurang dari dosis awal maksimum yang direkomendasikan untuk pemberian intravena pada neonatus dengan basis mg/m²). Caffeine (sebagai basa Caffeine) meningkatkan Sister Chromatid Exchange (SCE) SCE/metafase sel (tergantung waktu terpapar) dalam suatu analisis metafase tikus secara in vivo. Caffeine juga memperkuat genotoksikitas dari mutagen yang telah diketahui dan meningkatkan pembentukan mikronukleus (5-fold) pada mencit dengan defisiensi folat. Namun, Caffeine tidak meningkatkan aberasi kromosom dalam uji in vitro terhadap sel ovarium Chinese Hamster (CHO) dan uji limfosit manusia dan tidak bersifat mutagenik dalam uji in vitro mutasi gen CHO/hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transferase (HGPRT). kecuali pada konsentrasi sitotoksik. Selain itu, Caffeine tidak bersifat klastogenik dalam pengujian in vivo mikronukleus mencit. Caffeine (sebagai basa Caffeine) dengan dosis 50 mg/kg/hari secara subkutan (kira-kira sama dengan dosis awal maksimum yang direkomendasikan untuk pemberian intravena pada neonatus dengan basis mg/m²) yang diberikan pada tikus jantan selama 4 hari sebelum dipasangkan dengan tikus betina yang tidak diberikan perlakuan, menyebabkan penurunan kinerja reproduksi tikus jantan, dan juga embriotoksikitas. Selain itu, paparan Caffeine jangka panjang dengan dosis per oral yang tinggi (3 g selama dari 7 minggu) bersifat toksik pada testis tikus yang dimanifestasikan dengan degenerasi sel spermatogenik.

Kehamilan:

Efek Teratogenik: Kategori Kehamilan C

Kekawatiran akan teratogenisitas Caffeine tidak relevan ketika Caffeine diberikan kepada bayi. Pada studi yang dilakukan terhadap hewan uji dewasa, Caffeine (sebagai basa Caffeine) yang diberikan pada mencit hamil dalam bentuk pelet sustained release pada dosis 50 mg/kg (kurang dari dosis awal maksimum yang direkomendasikan untuk pemberian intravena pada neonatus dengan basis mg/m²), selama periode organogenesis, menyebabkan sumbing dan exencephaly pada janin dengan tingkat kejadian rendah. Tidak ada studi terkontrol dan memadai pada wanita hamil.

REAKSI MERUGIKAN:

Secara keseluruhan, jumlah kejadian merugikan yang dilaporkan dalam periode double-blind pada uji klinis terkontrol serupa pada kelompok Caffeine Citrate dan kelompok placebo. Tabel berikut menunjukkan efek samping yang terjadi dalam periode double-blind pada uji klinis terkontrol yang lebih sering terjadi pada kelompok Caffeine Citrate daripada kelompok placebo.

Informasi Produk untuk Pasien

CAPNEU
Cairan Injeksi
Caffeine Citrate 40 mg/2 mL

Baca keseluruhan isi leaflet ini dengan seksama sebelum bayi Anda mulai diberikan obat ini.
- Simpan leaflet ini. Anda mungkin perlu membacanya lagi.
- Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut, tanyakan kepada dokter yang merawat bayi Anda di rumah sakit.
- Jika bayi Anda mengalami efek samping, termasuk yang tidak tercantum dalam leaflet ini, konsultasikan dengan dokter yang merawat bayi Anda. Lihat bagian 4.

Apa yang tercantum pada leaflet ini:

1. Apa itu Capneu dan apa kegunaannya
2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum bayi Anda diberikan Capneu
3. Cara menggunakan Capneu
4. Efek samping yang mungkin terjadi
5. Cara menyimpan Capneu
6. Isi kemasan dan informasi lainnya

1. Apa itu Capneu dan apa kegunaannya

Capneu Cairan Injeksi mengandung Caffeine, yang secara struktural menyerupai senyawa Methylxanthine. Caffeine digunakan untuk pengobatan henti napas primer pada bayi kurang bulan (prematur). Periode singkat ketika bayi prematur berhenti bernafas disebabkan karena pusat pernafasan bayi belum berkembang sepenuhnya.

2. Apa yang perlu Anda ketahui sebelum bayi Anda diberikan Capneu

Bayi Anda tidak boleh diberikan Capneu
Jika bayi Anda alergi terhadap Caffeine Citrate atau bahan-bahan tambahan lainnya yang tercantum pada bagian 6.

Peringatan dan Perhatian

Bicarakan kepada dokter yang merawat bayi Anda sebelum bayi Anda diberikan Capneu jika bayi Anda:

- memiliki gangguan hati atau ginjal
- terdeteksi memiliki irama jantung yang tidak biasa atau memiliki penyakit jantung
- menderita kejang
- sering mengalami muntah / gumoh
- menghasilkan air kencing yang lebih banyak dari biasanya
- mengalami penurunan berat badan atau asupan makanan

Jika ibu bayi mengonsumsi Caffeine sebelum melahirkan

Obat-obatan lain dan Capneu

Beri tahu dokter yang merawat bayi Anda, jika bayi Anda baru saja atau baru-baru ini sedang mengonsumsi obat-obatan.

- Sama seperti kebanyakan obat lainnya, Capneu dapat berinteraksi dengan obat lain yang diberikan secara bersamaan. Bayi prematur mungkin memerlukan banyak obat dan permasalahan dengan Caffeine umumnya bersifat minor, namun perlu diinformasikan kepada dokter mengenai pengobatan lainnya yang mungkin belum diketahui oleh dokter, terutama obat-obatan yang diberikan kepada bayi Anda untuk membantu pernafasan (mis. Theophylline).

- 2. Pengobatan menggunakan Phenobarbitone atau Phenytoin yang dikonsumsi oleh ibu untuk mengobati epilepsi mungkin dapat memengaruhi reaksi bayi terhadap pengobatan dengan Caffeine. Jika Anda mengonsumsi obat-obatan untuk epilepsi selama hamil, informasikan kepada dokter yang merawat bayi Anda.
- Doxapram (digunakan untuk mengobati kesulitan bernafas)
- Cimetidine (digunakan untuk mengobati penyakit lambung)
- Ketconazole (digunakan untuk mengobati infeksi jamur)
- Obat ini dapat meningkatkan risiko penyakit usus serius dengan tinja berdarah (nekrosis enterokolitis) ketika diberikan dengan obat-obatan yang digunakan untuk mengobati penyakit lambung (seperti penghambat reseptor antihistamin H2 atau inhibitor pompa proton yang mengurangi sekresi asam lambung).

Kehamilan dan menyusui

Jika Anda (atau ibu) sedang menyusui saat bayi Anda diobati menggunakan Capneu, Anda tidak diperbolehkan minum kopi ataupun mengonsumsi produk-produk dengan Caffeine tinggi karena Caffeine dapat menembus air susu ibu.

3. Cara menggunakan Capneu

Membuka ampul dapat menyebabkan partikel kaca masuk ke dalam larutan. Direkomendasikan untuk menyaring Capneu menggunakan filter sebelum diadministrasikan. Filter tersebut tidak boleh digunakan untuk mengadministrasikan dosis dari syringe.

Capneu hanya dapat diberikan di unit perawatan intensif neonatal (NICU) yang memiliki fasilitas memadai untuk melakukan pengawasan dan pemantauan pasien. Pengobatan harus dilakukan dengan pengawasan dokter yang berpengalaman pada perawatan intensif neonatal.

Dokter atau perawat akan mengadministrasikan Capneu melalui infus vena (drop). Obat ini tidak dapat diberikan secara intramuskular.

Dosis pemberian yang sesuai harus ditentukan oleh dokter, bergantung pada kebutuhan dan respon masing-masing bayi terhadap pengobatan, tetapi dosis umumnya adalah sebagai berikut:

- Dosis awal 20 mg/kg berat badan bayi harus dihitung sebagai Caffeine Citrate (setara dengan basa Caffeine 10 mg/kg) diberikan melalui infus intravena

222 mm

PACKAGING DEVELOPMENT - RD DIVISION

Part Description	Leaflet Capneu Inj
Printing Code	PB01-1510 / 2/2092
Material / Finishing	HVS 60 gsm
Dimension	222 x 165 mm
Pharmacode No.	557
Type Folded	(A1 - A2) + (B1 - B2)
Color	P Black U

Software used for TD	Adobe Illustrator CC	
FONT	Jenis Font	Size
Brand Name :	Myriad Web Pro - Bold	9.51 pt
Generic Brand Name :	Myriad Web Pro - Bold	7.61 pt
Composition, etc. :	Arial	4 pt

☐ Submission

☐ Commercial

Change History

PIC	Version	Date	Time	Revision Change
TDN	00	27/02/2020	16:46	New
	01	15/07/2020	12:04	Revise indication to “Pengobatan apnea primer pada bayi prematur” and add strengtrh below route of administration
	02	11/08/2020	15:33	Change INN name to non-italic
	03	24/08/2020	09:14	Redactional revision on page 2
	04	08/09/2020	09:10	Additional data from BPOM (08 Sep 2020) - Revised on “DOSIS DAN PEMBERIAN”
	05	07/12/2020	12:08	Additional data from BPOM (22 Oct 2020) - Add PIL on Lealfet, change dimension from “200x200mm” to “320x225mm” & change annex template
	06	28/05/2021	09:05	Additional data from BPOM (24 May 2021) - Revised on PIL point 1 & 2; Composition; Dosage and Route of Administration; add Reg No. and Warning (HDRD); and change PIL position on page 2
	07	11/06/2021	14:59	Change font to 4 pt, change dimension from 320x225mm to 222x165mm, add Reg No., Part No. and Edition No.
	08	07/09/2022	10:09	Remove FK logo, change brand name from (Neokaf) to (Prekaf); part no. from (PB01-1391) to (PB01-1510) and edition no. from (1/2061)
	09	03/11/2022	10:40	Change brand name from “Prekaf” to “Capneu” and add PEMERIAN

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 anda akan menentukan berapa lama bayi Anda harus diberikan pengobatan menggunakan Capneu. Jika dalam 5-7 hari tidak mengalami apnea, dokter akan menghentikan pengobatan. Dokter dapat memutuskan untuk memeriksa kadar Caffeine dalam sampel darah sebagai tindakan pencegahan, 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 beritahu dokter 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, sulit untuk membedakan efek samping dari komplikasi yang umum terjadi pada bayi prematur dan komplikasi yang 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 intabilitas
- Gugup dan gelisah
- Kerusakan 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 ampul dibuka, obat harus segera digunakan. Jangan gunakan obat ini setelah tanggal kedaluwarsa yang tercantum pada label dan karton, atau jika terjadi perubahan warna atau kekerasan 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)	0 (0)
Feeding intolerance	4 (8.7)	2 (5.1)
Sepsis	2 (4.3)	0 (0)
SISTEM KARDIOVASKULAR		
Hemoragi (pendarahan)	1 (2.2)	0 (0)
SISTEM PENCERNAAN		
Enterokolitis nekrotikans	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)
Ruam	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)

Selain kasus di atas, tiga kasus enterokolitis nekrotikans didiagnosis pada pasien yang menerima Caffeine Citrate selama fase open-label pada penelitian.

Tiga bayi yang mengalami enterokolitis nekrotikans meninggal saat periode studi. Semua bayi telah terpapar Caffeine. Dua bayi telah diacak untuk memperoleh Caffeine, dan satu pasien plasebo "diselamatkan" dengan open-label Caffeine untuk apnea yang tidak terkendali.

Kejadian merugikan yang dijelaskan dalam literatur terpublikasi meliputi: stimulasi sistem saraf pusat (yaitu intabilitas, sulit beristirahat, gelisah), efek kardiovaskular (mis., takikardia, peningkatan output ventrikel kiri, dan peningkatan stroke volume), efek terhadap saluran pencernaan (mis., peningkatan aspirasi lambung, intoleransi gastrointestinal saluran pencernaan), perubahan dalam serum glukosa (mis., hipoglikemia dan hiperglikemia) dan efek terhadap ginjal (mis., meningkatnya laju aliran urin, peningkatan bersih kreatinin, dan peningkatan ekskresi natrium dan kalsium). Studi tindak lanjut jangka panjang yang dipublikasikan belum menunjukkan bahwa Caffeine dapat mempengaruhi perkembangan neurologis atau parameter pertumbuhan.

OVERDOSIS :

Setelah overdosis, kadar serum Caffeine berkisar antara 24 mg/L (laporan kejadian spontan pasca pemasaran dimana bayi mengalami intabilitas, poor feeding, dan insomnia) hingga 350 mg/L. Toksisitas serius telah dikaitkan dengan kadar serum yang lebih besar dari 50 mg/L (lihat **PERHATIAN, Pemeriksaan Laboratorium dan DOSIS DAN PEMBERIAN**).

Tanda dan gejala yang dilaporkan dalam literatur setelah overdosis Caffeine pada bayi prematur termasuk demam, takipnea, gelisah, susah tidur, tremor ringan pada ekstremitas, hipertonia, opisthotonos, gerakan tonik-klonik, gerakan rahang dan bibir yang tidak beraturan, muntah, hiperglikemia, meningkatnya nitrogen urea darah, dan peningkatan konsentrasi total leukosit. Kejadian kejang juga dilaporkan dalam kasus overdosis. Salah satu kasus overdosis Caffeine yang telah dilaporkan meliputi terjadinya perdarahan intraventrikular dan gejala sisa neurologis jangka panjang. Kasus lain overdosis Caffeine Citrate (dari Selandia Baru) dengan pemberian 600 mg Caffeine Citrate (sekitar 322 mg/kg) selama 40 menit meliputi takikardia, depresi pada segmen ST, gangguan pemapasan, gagal jantung, distensi lambung, asidosis dan ekstrasvasi parah dengan nekrosis jaringan pada tempat injeksi intravena perifer. Tidak ada kematian yang telah dilaporkan karena overdosis Caffeine pada bayi prematur.

Pengobatan overdosis Caffeine terutama bersifat simptomatik dan suportif. Kadar Caffeine telah terbukti berkurang setelah pertukaran transfusi. Kejang dapat diobati dengan pemberian diazepam atau barbiturat seperti natrium pentobarbital secara intravena.

DOSIS DAN PEMBERIAN:

Sebelum memulai injeksi 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 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

PERHATIKAN BAHWA DOSIS BASA CAFFEINE ADALAH SETENGAH DOSIS SAAT DINYATAKAN SEBAGAI 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 toksisitas. Toksisitas 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 kimiawi selama 24 jam pada suhu kamar setelah dicampurkan dengan produk uji sebagai berikut :

- Injeksi Dekstrosa 5%
- Injeksi Kalsium Glukonat 10%

SIMPAN DI BAWAH SUHU 30°C

TERLUNDUNG DARI CAHAYA

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Kemasan : Dus, 6 ampul @ 2 mL

DKL2106720443A1

Diproduksi oleh :

PT. ETHICA Industri Farmasi

Bekasi - Indonesia

PB01-1510
2/2092

165 mm

222 mm