

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx



AOPEVIN

(Cafein citrat 60 mg/3 ml)

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Đề xa tâm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi 3 ml dung dịch chứa:

Thành phần dược chất:

Cafein citrat 60 mg

Thành phần tá dược:

Natri hydroxid, Nước để pha thuốc tiêm vừa đủ 3 ml.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm.

Mô tả dạng bào chế: Dung dịch trong, không màu, đóng trong ống thủy tinh, hàn kín hoặc đóng trong lọ thủy tinh, đậy kín bằng nút cao su, có nắp nhôm bên ngoài.

pH: 4,2 – 5,2

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vi x 5 lọ x 3 ml, Hộp 4 vi x 5 lọ x 3 ml, Hộp 10 vi x 5 lọ x 3 ml.

Hộp 2 vi x 5 ống x 3 ml, Hộp 4 vi x 5 ống x 3 ml, Hộp 10 vi x 5 ống x 3 ml.

4. Chỉ định:

Cafein citrat tiêm được chỉ định để điều trị chứng ngưng thở ở trẻ sinh non.

5. Liều dùng - cách dùng:

Cách dùng:

- Dung dịch tiêm Aopevin nên được kiểm tra bằng mắt thường trước khi sử dụng. Loại bỏ các lọ hoặc ống chứa dung dịch bị đổi màu hoặc các tiểu phân có thể nhìn thấy.
- Thuốc dùng đường tiêm tĩnh mạch chậm (do tiêm bolus có thể làm thay đổi huyết áp đột ngột).
- Do thuốc có tác dụng trong vòng 4 giờ, nếu bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này, có thể dùng liều thứ 2. Tuy nhiên nếu tiếp tục không có đáp ứng, cân nhắc định lượng nồng độ thuốc trong máu.
- Mỗi lọ hoặc ống chỉ dùng một lần, loại bỏ phần không dùng đến.

Liều dùng:

Trước khi bắt đầu dùng cafein citrat, nên đo nồng độ cafein trong huyết cơ bản ở trẻ sơ sinh đã được điều trị bằng theophyllin trước đó, vì trẻ sinh non chuyển hóa theophyllin thành cafein. Tương tự như vậy, nên đo nồng độ cafein trong huyết thanh ở trẻ được sinh ra từ những bà mẹ tiêu thụ cafein trước khi sinh, vì cafein dễ dàng đi qua nhau thai.

Liều nạp khuyến cáo và liều duy trì của cafein citrat được đưa ra trong bảng dưới đây:



	Liều dùng (theo thể tích dung dịch tiêm)	Liều dùng (theo khối lượng cafein citrat)	Đường dùng	Tần suất
Liều nạp	1 mL/kg	20 mg/kg	Tiêm tĩnh mạch* (hơn 30 phút).	Một lần
Liều duy trì	0,25 mL/kg	5 mg/kg	Tiêm tĩnh mạch* (hơn 10 phút) hoặc bằng đường uống.	Cứ sau mỗi 24 giờ**.

* sử dụng bơm tiêm truyền

** bắt đầu từ 24 giờ sau liều nạp

Nồng độ cafein trong huyết thanh có thể cần được theo dõi định kỳ trong suốt quá trình điều trị để tránh độc tính. Độc tính nghiêm trọng có liên quan đến nồng độ trong huyết thanh lớn hơn 50 mg/L.

6. Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Ngưng thở ở trẻ sinh non là chẩn đoán loại trừ. Các nguyên nhân khác gây ngưng thở (ví dụ: rối loạn hệ thần kinh trung ương, bệnh phổi nguyên phát, thiếu máu, nhiễm khuẩn huyết, rối loạn chuyển hóa, bất thường về tim mạch hoặc ngưng thở do tắc nghẽn) nên được loại trừ hoặc điều trị đúng cách trước khi bắt đầu sử dụng cafein citrat.

- Cafein là một chất kích thích hệ thần kinh trung ương và trong trường hợp dùng quá liều, các trường hợp bị co giật đã được báo cáo. Cafein citrat nên được sử dụng thận trọng ở trẻ sơ sinh bị rối loạn co giật.

- Thời gian điều trị ngưng thở ở trẻ sinh non trong thử nghiệm đối chứng giả dược được giới hạn từ 10 đến 12 ngày. Hiệu quả của cafein citrate trong thời gian điều trị lâu hơn chưa được thiết lập. Tính an toàn và hiệu quả của cafein citrat để sử dụng trong điều trị dự phòng hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh (SIDS) hoặc trước khi rút nội khí quản ở trẻ sơ sinh thở máy cũng chưa được thiết lập.

Tác dụng trên tim mạch

- Mặc dù không có trường hợp nhiễm độc trên tim nào được báo cáo trong thử nghiệm đối chứng giả dược, cafein đã được chứng minh là làm tăng nhịp tim, cung lượng thất trái và thể tích nhát bóp trong các nghiên cứu đã công bố. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng cafein citrat ở trẻ sơ sinh mắc bệnh tim mạch.

Tác dụng trên thận và gan

- Caffein citrat nên được dùng thận trọng ở trẻ sơ sinh bị suy giảm chức năng gan hoặc thận. Nồng độ caffein trong huyết thanh nên được theo dõi và nên điều chỉnh liều caffein citrat để tránh độc tính trong đối tượng bệnh nhân này.

Xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

- Trước khi bắt đầu dùng caffein citrat, nên đo nồng độ caffein trong huyết thanh ở trẻ sơ sinh đã được điều trị bằng theophyllin trước đó, vì trẻ sinh non chuyển hóa theophyllin thành caffein. Tương tự như vậy, nên đo nồng độ caffein trong huyết thanh ở trẻ sinh ra từ những bà mẹ tiêu thụ caffein trước khi sinh, vì caffein dễ dàng đi qua nhau thai.

- Trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược, nồng độ caffein dao động từ 8 đến 40 mg/L. Không thể xác định phạm vi nồng độ điều trị trong huyết tương của caffein từ thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược. Độc tính nghiêm trọng đã được báo cáo trong tài liệu khi nồng độ caffein trong huyết thanh vượt quá 50 mg/L. Nồng độ caffein trong huyết thanh có thể cần được theo dõi định kỳ trong suốt quá trình điều trị để tránh độc tính.

- Trong các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo trong y văn, đã quan sát thấy các trường hợp hạ đường huyết và tăng đường huyết. Do đó, glucose huyết thanh có thể cần được theo dõi định kỳ ở trẻ sơ sinh dùng caffein citrat.

Viêm ruột hoại tử

Đã có báo cáo về mối liên quan giữa sử dụng methylxanthin và sự phát triển của bệnh viêm ruột hoại tử, mặc dù mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng methylxanthin với bệnh viêm ruột hoại tử chưa được xác lập. Đối với các trẻ sinh non, bệnh nhân được điều trị bằng caffein citrat nên được theo dõi cẩn thận về sự phát triển của viêm ruột hoại tử.

Cảnh báo tá dược:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi lọ/ ống. Về cơ bản xem như là “không chứa natri”.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

- Chưa có nghiên cứu đầy đủ về việc sử dụng caffein trên phụ nữ mang thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu hồi cứu trên động vật cho thấy việc sử dụng caffein cho người mẹ mang thai ảnh hưởng rất ít tới trẻ. Tuy nhiên, phụ nữ mang thai nên hạn chế sử dụng thực phẩm, đồ uống có chứa caffein vì caffein có thể đi qua nhau thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

- Caffein thải trừ vào sữa mẹ. Phụ nữ cho con bú có con đang điều trị bằng caffein không nên sử dụng thực phẩm hoặc thuốc có chứa caffein.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

- Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) được biết đến là enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa caffein. Do đó, caffein có khả năng tương tác với các loại thuốc là cơ chất của CYP1A2, ức chế CYP1A2 hoặc cảm ứng CYP1A2.

- Có rất ít dữ liệu về tương tác thuốc với cafein ở trẻ sinh non. Dựa trên dữ liệu về người lớn, có thể cân dùng liều cafein thấp hơn sau khi dùng đồng thời các loại thuốc được báo cáo là làm giảm thải trừ cafein (ví dụ: cimetidin và ketoconazol) và có thể cần dùng liều cafein cao hơn sau khi dùng đồng thời các loại thuốc làm tăng thải trừ cafein (ví dụ: phenobarbital và phenytoin).

- Cafein dùng đồng thời với ketoprofen làm giảm lượng nước tiểu ở bốn tình nguyện viên khỏe mạnh. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này ở trẻ sinh non chưa được biết.

- Sự chuyển đổi giữa cafein và theophyllin đã được báo cáo ở trẻ sinh non. Việc sử dụng đồng thời các loại thuốc này không được khuyến cáo.

- Sử dụng đồng thời cafein và doxapram có thể gây kích thích tuần hoàn, hô hấp và hệ thần kinh trung ương. Nếu bắt buộc phải phối hợp, cần theo dõi chặt chẽ huyết áp và nhịp tim.

Tương kỵ:

- Để kiểm tra khả năng tương thích của thuốc với các dung dịch hoặc thuốc tiêm tĩnh mạch thông thường, 20 mL thuốc tiêm cafein citrat được kết hợp với 20 mL dung dịch hoặc thuốc, ngoại trừ hỗn hợp Intralipid[®], được kết hợp ở dạng 80 ml /80 ml. Tương kỵ vật lý giữa các kết hợp được đánh giá thông qua việc xuất hiện kết tủa. Các hỗn hợp được trộn trong 10 phút và sau đó được thử nghiệm để định lượng Cafein. Các hỗn hợp sau đó được trộn liên tục trong 24 giờ, với việc lấy mẫu để định lượng Cafein vào 2, 4, 8 và 24 giờ.

- Dựa trên thử nghiệm này, dung dịch tiêm caffeine citrat 60 mg/3 mL ổn định về mặt hóa học trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng khi được kết hợp với các sản phẩm thử nghiệm sau đây:

- Thuốc tiêm Dextrose 5%
- Thuốc tiêm Dextrose 50%
- Intralipid[®] Nhũ tương chất béo 20% IV
- Dung dịch axit amin kết tinh 8,5% Aminosyn
- Thuốc tiêm Dopamine HCl 40 mg/mL được pha loãng thành 0,6 mg/mL với thuốc tiêm Dextrose 5%
- Thuốc tiêm Canxi Gluconate 10% (0,465 mEq/Ca²⁺/mL)
- Thuốc tiêm heparin natri 1000 đơn vị/mL được pha loãng thành 1 đơn vị/mL với thuốc tiêm Dextrose 5%
- Thuốc tiêm Fentanyl Citrate 50 mcg/mL được pha loãng thành 10 mcg/mL với thuốc tiêm Dextrose 5%.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Thường gặp:

Chuyển hóa: Tăng glucose huyết.

Tim mạch: Tăng nhịp tim.

Phản ứng tại vị trí tiêm: Sung, viêm tại vị trí tiêm.

Ít gặp:

Thần kinh trung ương: Co giật.

Tim mạch: Loạn nhịp.

Tiêu hóa: Viêm ruột kết hoại tử.

Hiếm gặp

Miễn dịch: Quá mẫn

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo Quốc gia.

***“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”***

12. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng quá liều:

- Sau khi dùng quá liều, nồng độ caffeine trong huyết thanh dao động từ khoảng 24 mg/L (một báo cáo tự phát sau khi đưa thuốc ra thị trường trong đó trẻ sơ sinh có biểu hiện khó chịu, bú kém và mất ngủ) đến 350 mg/L. Độc tính nghiêm trọng có liên quan đến nồng độ trong huyết thanh lớn hơn 50 mg/L.

- Các dấu hiệu và triệu chứng được báo cáo trong tài liệu sau khi dùng quá liều caffeine ở trẻ non tháng bao gồm sốt, thở nhanh, bồn chồn, mất ngủ, run nhẹ ở tứ chi, tăng trương lực cơ, opisthotonus, cử động co cứng - co giật, cử động hàm và môi không chủ đích, nôn, tăng đường huyết, tăng nitor urê máu và tăng tổng nồng độ bạch cầu. Co giật cũng đã được báo cáo trong trường hợp quá liều. Một trường hợp quá liều caffeine phức tạp do xuất huyết não thất và di chứng thần kinh lâu dài đã được báo cáo. Một trường hợp khác dùng quá liều caffeine citrat (từ New Zealand) với lượng ước tính 600 mg caffeine citrat (xấp xỉ 322 mg/kg) dùng trong 40 phút có biến chứng là nhịp tim nhanh, ST chênh xuống, suy hô hấp, suy tim, chướng bụng, nhiễm toan và một vết bong thoát mạch nghiêm trọng với hoại tử mô tại vị trí tiêm tĩnh mạch ngoại vi. Không có trường hợp tử vong nào liên quan đến quá liều caffeine được báo cáo ở trẻ sinh non.

Xử trí quá liều

Điều trị quá liều caffeine chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Mức độ caffeine đã được chứng minh là giảm sau khi truyền máu trao đổi. Co giật có thể được điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc một thuốc nhóm barbiturat như pentobarbital natri.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc kích thích thần kinh trung ương, dẫn xuất xanthin.

Mã ATC: N06BC01

Cơ chế hoạt động

Caffeine có cấu trúc liên quan đến các methylxanthin khác, theophyllin và theobromin. Caffeine là thuốc giãn cơ trơn phế quản, chất kích thích thần kinh trung ương, chất kích thích cơ tim và thuốc lợi tiểu.

Mặc dù cơ chế hoạt động của caffeine đối với chứng ngưng thở ở trẻ sinh non chưa được biết rõ, một số giả thuyết giải thích cơ chế đã được đưa ra. Bao gồm: (1) kích thích trung tâm hô hấp, (2) tăng thông khí phút, (3) giảm ngưỡng tăng CO₂ máu, (4) tăng đáp ứng với tăng CO₂ máu, (5) tăng trương lực cơ xương, (6) giảm môi cơ hoành, (7) tăng tỷ lệ trao đổi chất và (8) tăng tiêu thụ oxy.

Hầu hết các tác dụng này được cho là do sự đối kháng của cafein với các thụ thể adenosin, cả hai phân nhóm A1 và A2 đã được chứng minh trong các thử nghiệm liên kết với thụ thể và quan sát thấy ở nồng độ xấp xỉ nồng độ đạt được trong điều trị.

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

- Sau khi uống 10 mg cafein base/kg (tương đương 20 mg cafein citrat/kg) cho trẻ sinh non, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đối với cafein nằm trong khoảng từ 6 đến 10 mg/L và thời gian trung bình để đạt được nồng độ cao nhất (T_{max}) nằm trong khoảng từ 30 phút đến 2 giờ. T_{max} không bị ảnh hưởng khi nuôi trẻ bằng sữa công thức. Tuy nhiên, sinh khả dụng tuyệt đối chưa được kiểm tra đầy đủ ở trẻ sinh non.

Phân bố

Cafein được phân phối nhanh chóng vào não. Nồng độ cafein trong dịch não tủy của trẻ sinh non xấp xỉ với nồng độ thuốc trong huyết tương. Thể tích phân bố trung bình của cafein ở trẻ sơ sinh (0,8 đến 0,9 L/kg) cao hơn một chút so với ở người lớn (0,6 L/kg). Dữ liệu liên kết với protein huyết tương không có sẵn cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ. Ở người lớn, tỷ lệ gắn kết trung bình với protein huyết tương trong ống nghiệm được báo cáo là khoảng 36%.

Chuyển hóa

- Cytochrom P450 1A2 ở gan (CYP1A2) tham gia vào quá trình chuyển hóa cafein. Chuyển hóa cafein ở trẻ sinh non bị hạn chế do hệ thống enzym gan chưa trưởng thành.

- Sự chuyển đổi giữa cafein và theophyllin đã được báo cáo ở trẻ sinh non. Mức cafein xấp xỉ 25% mức theophyllin sau khi dùng theophyllin và khoảng 3 đến 8% lượng cafein dùng sẽ được dự kiến sẽ chuyển hóa thành theophyllin.

Thải trừ

Ở trẻ nhỏ, việc đào thải cafein chậm hơn nhiều so với ở người lớn do chức năng gan và/hoặc thận chưa trưởng thành. Thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) và phần bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu (A_e) của cafein ở trẻ sơ sinh đã được chứng minh là có tỷ lệ nghịch với tuổi thai/tuổi sau khi thụ thai. Ở trẻ sơ sinh, $T_{1/2}$ là khoảng 3 đến 4 ngày và A_e là khoảng 86% (trong vòng 6 ngày). Đến 9 tháng tuổi, quá trình chuyển hóa Cafein xấp xỉ ở người lớn ($T_{1/2} = 5$ giờ và $A_e = 1\%$).

Dược động học ở các quần thể đặc biệt

Các nghiên cứu kiểm tra dược động học của cafein ở trẻ sơ sinh bị suy gan hoặc suy thận chưa được tiến hành. Cafein citrat nên được dùng thận trọng ở trẻ sinh non tháng bị suy giảm chức năng gan hoặc thận. Nồng độ cafein trong huyết thanh nên được theo dõi và nên điều chỉnh liều cafein citrat để tránh độc tính trong quần thể bệnh nhân này.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng, không để lạnh.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Số 777 Đường Mê Linh - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc

ĐT: 02113 861233

Fax: 02113 862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc