

«ОДОБРЕНО»

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники»

Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ОЗЕЛАР**

Торговое название препарата: Озелар

Действующее вещество (МНН): кофеин

Лекарственная форма: раствор для инфузий и для приема внутрь

Состав:

1 мл раствора содержит:

активное вещество: 20 мг кофеина цитрата (эквивалентно 10 мг кофеина);

вспомогательные вещества: лимонная кислота, моногидрат; натрия цитрат; вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный раствор

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики, деривативы ксантина.

Код АТХ: N06BC01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Кофеин структурно связан с метилксантинами теофиллином и теобромином.

Большинство его эффектов связаны с антагонизмом аденоzinовых рецепторов подтипов A₁ и A_{2A}, что продемонстрировано в исследовании связывания рецепторов и наблюдается при концентрациях, приблизительно равных терапевтическим концентрациям при данных показаниях.

Фармакодинамические эффекты

Основным действием кофеина является стимуляция центральной нервной системы (ЦНС). Она является основой действия кофеина при апноэ у недоношенных новорожденных и имеет несколько механизмов, включая:

- стимуляцию центров дыхания;
- увеличение минутного объема вентиляции легких;
- снижение порога содержания углекислоты в крови;
- повышение реагирования на содержание углекислоты в крови;
- повышение тонуса скелетных мышц;
- снижение диафрагмальной усталости;
- повышение скорости метаболизма;
- повышенное потребление кислорода.

Терапевтическая эффективность и безопасность

Терапевтическая эффективность кофеина цитрата была оценена в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования, в котором сравнивали действие кофеина цитрата с плацебо у 85 недоношенных новорожденных (гестационный возраст от 28 до 33 недель), имевших апноэ недоношенных новорожденных. Дети получали внутривенно ударную дозу кофеина 20 мг/кг. Затем внутривенно или орально (через зонд для кормления) вводили ежедневную поддерживающую дозу 5 мг/кг в течение 10–12 дней. Согласно протоколу, допускалось открытое введение кофеина цитрата в качестве

дополнительной терапии в том случае, когда апноэ становилось неконтролируемым. В этом случае дети получали повторную ударную дозу кофеина 20 мг/кг после первого дня терапии до 8-го дня.

Количество дней без апноэ при терапии кофеина цитратом было большим (3,0 дня против 1,2 дня при применении плацебо, $p=0,005$); также процент пациентов, у которых не было апноэ в течение 8 и более дней, был выше (22 % для кофеина против 0 % для плацебо).

В ходе недавно проведенного многоцентрового исследования с плацебо-контролем ($n=2006$) были изучены краткосрочные и долгосрочные (18–21 месяц) показатели недоношенных новорожденных, получавших терапию кофеина цитратом. Пациенты в рандомизированном порядке получали внутривенную ударную дозу кофеина цитрата 20 мг/кг, после чего ежедневно получали поддерживающую дозу 5 мг/кг. В случае сохранения апноэ ежедневная поддерживающая доза могла быть увеличена до максимума – 10 мг/кг. Корректировку поддерживающей дозы осуществляли еженедельно, исходя из изменений в массе тела, дозу можно применять орально в случае, если пациент переносил полное энтеральное кормление. В результате терапии кофеином происходило снижение показателя бронхопульмональной дисплазии [относительный риск (95 % ДИ) 0,63 (от 0,52 до 0,76)] и повышение показателей выживаемости без нарушений неврологического развития [относительный риск (95 % ДИ) 0,77 (от 0,64 до 0,93)].

Выраженность и направление влияния кофеина на летальность и инвалидизацию колебались в зависимости от степени респираторной поддержки, в которой нуждались новорожденные при рандомизации, демонстрируя большую эффективность у новорожденных, получавших поддержку [относительный риск (95 % ДИ) летальности и инвалидизации – см. таблицу ниже].

Летальность и инвалидизация в группе с респираторной поддержкой до начала исследования

Подгруппа	Относительный риск (95 % ДИ)
Без поддержки	1,32 (от 0,81 до 2,14)
Неинвазивная поддержка	0,73 (от 0,52 до 1,03)
Эндотрахеальная трубка	0,73 (от 0,57 до 0,94)

Фармакокинетика

Кофеина цитрат диссоциирует в водном растворе. Цитратная группа быстро метаболизируется при инфузии или оральном введении.

Всасывание

Действие кофеина в составе кофеина цитрата наступает в течение нескольких минут после начала инфузии. После орального введения 10 мг кофеина на 1 кг массы тела недоношенным новорожденным пиковая концентрация кофеина в плазме крови (C_{max}) колеблется от 6 до 10 мг/л, а среднее время достижения максимальной концентрации (t_{max}) колеблется в пределах от 30 минут до 2 часов. Степень всасывания не зависит от состава смеси для кормления, но t_{max} может быть большим.

Распределение

Кофеин быстро попадает в мозг после введения кофеина цитрата. Концентрация кофеина в спинномозговой жидкости недоношенных новорожденных примерно равна концентрации в плазме. Средний объем распределения (V_p) кофеина у новорожденных (0,8–0,9 л/кг) несколько выше, чем у взрослых пациентов (0,6 л/кг). Данные о связывании протеинов плазмы у новорожденных и младенцев отсутствуют. У взрослых средний показатель связывания протеинов плазмы *in vitro*, как сообщается, составляет 36 %.

Кофеин проникает через плаценту в кровоток плода и в молоко матери.

Биотрансформация

Метаболизм кофеина у недоношенных новорожденных очень ограничен из-за недостаточного развития печеночной ферментной системы, и большая часть действующего

вещества выводится с мочой. Печеночный цитохром P450 1A2 (CYP1A2) принимает участие в биотрансформации кофеина у лиц старшего возраста.

Сообщалось о взаимной конверсии между кофеином и теофиллином у недоношенных новорожденных; уровень кофеина составляет около 25 % уровня теофиллина после введения теофиллина и ожидается, что около 3–8 % введенного кофеина конвертируется в теофиллин.

Выведение

У младенцев в раннем возрасте выведение кофеина происходит значительно медленнее, чем у взрослых, из-за функциональной незрелости печени и/или почек. У новорожденных клиренс кофеина почти полностью обеспечивается за счет почечного выведения. Средняя продолжительность полувыведения ($t_{1/2}$) и доля кофеина, выведенного в первичном виде с мочой (A_e), у младенцев обратно пропорционально связаны с гестационным/постменструальным возрастом. У новорожденных $t_{1/2}$ составляет примерно 3–4 дня, а A_e составляет примерно 86 % (в течение 6 дней). На девятом месяце метаболизм кофеина приближается к показателям взрослого человека ($t_{1/2} = 5$ часов, $A_e = 1\%$).

Исследования фармакокинетики кофеина у новорожденных с печеночной или почечной недостаточностью не проводились.

При наличии значительных нарушений функции почек, с учетом значительного потенциала к кумуляции, требуется снижение ежедневной поддерживающей дозы, при этом размер дозы должен определяться, исходя из показателей уровня кофеина в крови. У недоношенных новорожденных с холестатическим гепатитом был выявлен более длительный период полувыведения кофеина при увеличении концентрации кофеина в плазме крови выше нормы, что позволяет предположить потребность в особенно осторожной дозировке таким пациентам.

Показания к применению

Лечение первичного апноэ у недоношенных новорожденных.

Способ применения и дозы

Начало терапии кофеина цитратом допускается под наблюдением врача с опытом проведения реанимационных мероприятий у новорожденных. Лекарственное средство необходимо назначать исключительно в отделении реанимации новорожденных при наличии соответствующего оборудования для наблюдения и мониторинга.

Дозировка

Рекомендованная доза для младенцев, впервые проходящих терапию, составляет 20 мг кофеина цитрата на 1 кг массы тела путем медленной внутривенной инфузии в течение 30 минут с применением шприцевого инфузомата или другого регулируемого устройства для инфузий. Через 24 часа допускается введение поддерживающих доз из расчета 5 мг на 1 кг массы тела путем медленной внутривенной инфузии в течение 10 минут через каждые 24 часа. В качестве альтернативы допускается оральное введение поддерживающих доз из расчета 5 мг на 1 кг массы тела каждые 24 часа с применением таких устройств, как назогастральный зонд.

Рекомендуемая ударная доза и поддерживающая доза цитрата кофеина представлены в следующей таблице, которая поясняет взаимосвязь между объемом инъекции и введенной дозой кофеина цитрата.

Доза, в пересчете на кофеин, составляет половину дозы кофеина цитрата (20 мг кофеина цитрата эквивалентны 10 мг кофеина).

	Доза кофеина цитрата (объем)	Доза кофеина цитрата (мг/кг массы тела)	Способ введения	Частота

Ударная доза	1,0 мл/кг массы тела	20 мг/кг массы тела	Внутривенная инфузия (в течение 30 минут)	1 раз
Поддерживающая доза*	0,25 мл/кг массы тела	5 мг/кг массы тела	Внутривенная инфузия (в течение 10 минут) или оральное введение	Каждые 24 часа*

* Начало через 24 часа после введения ударной дозы.

В случае отсутствия надлежащего терапевтического эффекта у недоношенных новорожденных после введения рекомендованной ударной дозы допускается введение повторной ударной дозы в пределах 10–20 мг/кг через 24 часа.

В случае отсутствия надлежащего терапевтического эффекта можно рассмотреть вопрос повышения поддерживающей дозы в размере 10 мг/кг с учетом возможности кумуляции кофеина, связанного с его длительным периодом полувыведения у недоношенных новорожденных и прогрессивным повышением способности метаболизировать кофеин с увеличением гестационного возраста. При наличии клинических показаний необходимо проводить мониторинг уровня кофеина в плазме крови. В случае отсутствия надлежащего терапевтического эффекта после введения повторной ударной или поддерживающей дозы в размере 10 мг/кг/сутки диагноз апноэ у новорожденных может потребовать пересмотра.

Корректировка дозы и мониторинг

Необходимо периодически контролировать концентрацию кофеина в плазме крови во время лечения, а особенно если не наблюдается улучшения или появились признаки токсичности.

Также может потребоваться коррекция дозы по усмотрению врача, на основании мониторинга концентрации кофеина в плазме крови при наличии факторов риска, таких как:

- глубоко недоношенные дети (менее 28 недель) и/или низкая масса тела (менее 1000 г), в частности, при получении парентерального питания;
- печеночная или почечная недостаточность;
- эпилепсия;
- клинически значимая сердечная недостаточность;
- параллельное введение лекарственных средств, влияющих на метаболизм кофеина;
- мать ребенка принимает кофеин в период грудного вскармливания.

Рекомендуется определять базовый уровень кофеина:

- у детей, чья мать употребляла большое количество кофеина до родов;
- у детей, ранее получавших теофиллин, который метаболизируется в кофеин.

Период полувыведения кофеина у недоношенных новорожденных длительнее обычного, а в связи с его высоким потенциалом к кумуляции, может потребоваться более длительный мониторинг состояния детей, прошедших более продолжительное лечение.

Образцы крови для мониторинга необходимо отбирать непосредственно перед введением следующей дозы при отсутствии эффективности терапевтического лечения и через 2–4 часа после введения в случае подозрения на интоксикацию.

Несмотря на то, что терапевтический уровень кофеина в плазме крови не определен в литературных источниках, во время исследований уровень кофеина, который ассоциировался с терапевтической эффективностью, находился в пределах от 8 до 30 мг/л. Вопросы безопасности обычно не поднимались в случае нахождения уровня кофеина в пределах 50 мг/л.

Длительность терапии

Оптимальная продолжительность лечения не определена. В результатах недавно проведенного многоцентрового исследования с участием недоношенных новорожденных сообщали о длительности терапии в 37 дней.

В клинической практике лечение обычно продолжалось до достижения новорожденными гестационного возраста 37 недель, в рамках которого первичное апноэ обычно проходит.

Однако это ограничение может быть пересмотрено врачом в отдельных случаях, в зависимости от эффективности лечения, наличия случаев апноэ, несмотря на терапию или другие клинические факторы. Рекомендуется прекратить введение кофеина цитрата при отсутствии значимых случаев апноэ в течение 5–7 дней.

В случае повторных проявлений апноэ введение кофеина цитрата необходимо возобновить с поддерживающей дозы или половины ударной дозы, в зависимости от промежутка времени между прекращением введения кофеина цитрата и возобновлением случаев апноэ. В связи с замедленным выведением кофеина у этой группы пациентов требования относительно снижения дозы и прекращения лечения отсутствуют.

В связи с риском повторных случаев апноэ после прекращения терапии кофеина цитратом необходимо продолжать мониторинг состояния пациента в течение примерно 1 недели.

Печеночная и почечная недостаточность

Существует ограниченный опыт применения лекарственного средства пациентам с печеночной и почечной недостаточностью. В исследованиях безопасности у небольшого количества глубоко недоношенных новорожденных и почечной/печеночной недостаточностью частота побочных реакций была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без нарушения функции почек и печени (см. разделы «Особые указания», «Побочные действия»).

При наличии почечной недостаточности риск кумуляции возрастает. Необходимо уменьшить ежедневную поддерживающую дозу кофеина цитрата в соответствии с показателем уровня кофеина в плазме крови.

У глубоко недоношенных новорожденных клиренс кофеина не зависит от функции печени. Печеночный метаболизм кофеина развивается постепенно в течение нескольких недель после рождения, а у младенцев старшего возраста печеночная недостаточность может требовать мониторинга уровня кофеина в плазме и коррекции дозы.

Способ введения

Кофеина цитрат можно вводить методом внутривенной инфузии или орально. Не допускается введение лекарственного средства методом внутримышечной, подкожной, интракаляральной или интраперитонеальной инъекции.

При внутривенном введении кофеина цитрат вводится методом контролируемой внутривенной инфузии с использованием шприцевого инфузомата или другого устройства для контролируемых инфузий. Кофеина цитрат можно вводить без разведения или разведенным стерильными растворами для инфузий, такими как раствор глюкозы 50 мг/мл (5 %), натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) или кальция глюконата 100 мг/мл (10 %), немедленно после извлечения из ампулы.

Побочные действия

Сведения о фармакологии и токсикологии кофеина и других метилксантинов дают информацию о возможных побочных реакциях кофеина цитрата. Описанное действие включает стимуляцию ЦНС, такую как судороги, раздражительность, возбужденное состояние, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, влияния на сердечно-сосудистую систему, такие как тахикардия, аритмия, гипертензия и увеличение систолического объема сердца, нарушения метаболизма и питания, такие как гипергликемия. Эти эффекты являются дозозависимыми и могут требовать измерения концентрации в плазме крови и снижения дозы.

Побочные реакции, которые могут быть связаны с кофеина цитратом и о которых сообщали в медицинской литературе и постмаркетинговых исследованиях безопасности, указаны ниже по классам систем органов и частоте выявления (MedDRA).

Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Класс систем органов	Побочная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Сепсис	Неизвестно

Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	Редко
Нарушения обмена веществ, метаболизма	Гипергликемия	Часто
	Гипогликемия, задержка увеличения массы тела, пищевая непереносимость	Неизвестно
Со стороны нервной системы	Судороги	Нечасто
	Раздражительность, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, возбужденное состояние, повреждение мозга	Неизвестно
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Глухота	Неизвестно
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Тахикардия	Часто
	Аритмия	Нечасто
	Увеличение выброса левого желудочка, увеличение ударного объема	Неизвестно
Желудочно-кишечные расстройства	Отрыжка, увеличение объема желудочного аспираата, некротические энтероколиты	Неизвестно
Общие нарушения и реакции в месте введения	Флебиты в месте инфузии, воспаление в месте инфузии	Часто
Результаты исследований	Увеличение диуреза, повышение уровня натрия и кальция в моче, снижение гемоглобина, снижение уровня тироксина	Неизвестно

Описание некоторых побочных реакций

Некротические энтероколиты являются распространенным фактором заболеваемости и летальности среди недоношенных новорожденных. Имеются сведения о возможной связи между применением метилксантинов и возникновением некротических энтероколитов. Однако причинно-следственная связь между применением кофеина или других метилксантинов и некротическими энтероколитами не была установлена.

В двойном слепом исследовании с плацебо-контролем кофеина цитрата из 85 недоношенных новорожденных некротические энтероколиты были диагностированы в слепой фазе исследования у 2 детей, получавших активную терапию, у 1 ребенка, получавшего плацебо, и у 3 детей, получавших кофеин в течение открытой фазы исследования. Троє детей, у которых наблюдались некротические энтероколиты в ходе исследования, умерли. Большое многоцентровое исследование ($n=2006$) долгосрочных результатов у недоношенных новорожденных, получавших терапию кофеина цитратом, не продемонстрировало повышения частоты некротических энтероколитов в группе кофеина по сравнению с плацебо. Все недоношенные новорожденные, получающие терапию кофеина цитратом, должны проходить тщательный мониторинг на предмет развития некротических энтероколитов (см. раздел «Особые указания»).

Наблюдались повреждения мозга, судороги и глухота, но они были более частыми в группе плацебо.

Кофеин способен подавлять синтез эритропоэтина и соответственно снижать содержание гемоглобина при длительном применении.

Временные снижения уровня тироксина (T_4) отмечали у младенцев в начале терапии, но они не продолжались в течение всей терапии.

Имеющиеся данные о лечении кофеином не свидетельствуют о каких-либо длительных побочных реакциях у новорожденных со стороны неврологического развития, задержки

увеличения массы тела либо нарушений сердечно-сосудистой, пищеварительной или эндокринной систем. Кофеин не усиливает церебральную гипоксию и не усиливает последствия каких-либо повреждений, но такую возможность не следует полностью исключать.

Другие особые группы

В постмаркетинговом исследовании безопасности 506 недоношенных детей, проходивших лечение кофеином, были получены данные о безопасности у 31 недоношенного ребенка с нарушением функции почек/печени. В этой подгруппе пациентов побочные реакции проявлялись чаще, чем у других детей без нарушения функции органов. В основном сообщали о сердечных расстройствах (тахикардия, включая один случай аритмии).

Отчет о подозреваемых побочных реакциях

Отчет о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого лекарственного средства. Медицинских работников просят информировать о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями местного законодательства.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Лекарственные взаимодействия

У недоношенных новорожденных происходит взаимопревращение между кофеином и теофиллином. Эти активные вещества не следует применять одновременно.

Цитохром Р450 1A2 (CYP1A2) является основным ферментом, участвующим в метаболизме кофеина в организме человека. Таким образом, кофеин обладает потенциалом к взаимодействию с действующими веществами, которые являются субстратами для CYP1A2, ингибируют CYP1A2 или индуцируют CYP1A2. Однако метаболизм кофеина у недоношенных новорожденных ограничен из-за незрелости их печеночной ферментной системы.

Несмотря на ограниченность имеющихся данных о взаимодействии кофеина с другими действующими веществами у недоношенных новорожденных, может быть необходимым снижение дозы кофеина цитратом после введения действующих веществ, которые снижают скорость выведения кофеина у взрослых лиц (например, циметидин и кетоконазол). Также может быть необходимым повышение дозы кофеина цитратом после введения действующих веществ, которые повышают скорость выведения кофеина (например, фенобарбитал и фенитоин). Если есть сомнения относительно возможного взаимодействия, необходимо осуществлять мониторинг концентрации кофеина в плазме крови.

Поскольку чрезмерное развитие микрофлоры в кишечнике может быть связано с развитием некротических энтероколитов, одновременное введение кофеина цитратом и лекарственных средств, угнетающих желудочную секрецию (блокаторы H₂ рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы), теоретически повышает риск некротических энтероколитов (см. разделы «Особые указания», «Побочные действия»).

Одновременное введение кофеина и доксапрама может усилить их стимулирующее действие на сердечно-сосудистую, дыхательную системы и ЦНС. Если же показано одновременное применение этих препаратов, необходимо тщательно контролировать сердечный ритм и артериальное давление.

Несовместимость

Этот препарат не следует смешивать или вводить через одну и ту же инфузционную систему с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Особые указания

Апноэ

Апноэ у недоношенных новорожденных диагностируется методом исключения. Другие причины апноэ (например, расстройства ЦНС, первичная легочная недостаточность, анемия, сепсис, метаболические расстройства, сердечно-сосудистые расстройства, обструктивное апноэ) должны быть исключены или должна быть проведена их надлежащая терапия до начала терапии кофеина цитратом. Отсутствие эффективности терапии кофеином (подтверждается, при необходимости, определением базовой концентрации в плазме) может свидетельствовать о других причинах апноэ.

Употребление кофеина

У новорожденных чьи матери употребляли большое количество кофеина до родов, базовая концентрация кофеина в плазме крови должна быть определена до начала терапии кофеина цитратом, поскольку кофеин проникает через плаценту в кровоток плода (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»).

Матерям новорожденных, проходящих терапию кофеина цитратом, не следует употреблять пищу, напитки или лекарственные средства, содержащие кофеин, поскольку кофеин проникает в грудное молоко (см. разделы «Применение в период беременности или лактации», «Фармакологические свойства»).

Теофиллин

У новорожденных, ранее получавших терапию теофиллином, необходимо определить базовую концентрацию кофеина, до начала лечения кофеина цитратом, поскольку у новорожденных теофиллин метаболизируется в кофеин.

Эпилептические приступы

Кофеин является стимулятором ЦНС. Есть сообщения о приступах при его передозировке. С особой осторожностью следует применять кофеина цитрат для новорожденных, имеющих расстройства, связанные с эпилептическими приступами.

Сердечно-сосудистые реакции

В опубликованных исследованиях было продемонстрировано, что кофеин увеличивает частоту сердечных сокращений, выброс левого желудочка и ударный объем. Таким образом, кофеина цитрат необходимо применять с осторожностью для новорожденных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Существует доказательство того, что применение кофеина вызывает тахиаритмию у предрасположенных к этому людей. У новорожденных это обычно просто синусовая тахикардия. Если были какие-либо необычные нарушения ритма на кардиотокографе (КТГ) до рождения ребенка, кофеина цитрат следует вводить с осторожностью.

Почекная и печеночная недостаточность

Недоношенным новорожденным с нарушением функции почек или печени вводить кофеина цитрат необходимо с осторожностью. В исследованиях безопасности у небольшого количества недоношенных новорожденных и почечной/печеночной недостаточностью частота побочных реакций была выше по сравнению с недоношенными новорожденными без нарушения функции почек и печени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочные действия», «Фармакологические свойства»). Во избежание интоксикации у этой категории пациентов необходимо определять дозы на основе мониторинга концентрации кофеина в плазме крови.

Некротический энтероколит

Некротический энтероколит является распространенной причиной заболеваемости и летальности среди недоношенных новорожденных. Есть сообщения о возможной связи между применением метилксантинов и развитием некротического энтероколита. Однако причинно-следственная связь между применением кофеина или других метилксантинов и некротическим энтероколитом не была установлена. Все недоношенные новорожденные, а особенно те, кто получает терапию кофеина цитратом, должны проходить тщательный мониторинг на предмет развития некротического энтероколита (см. раздел «Побочные действия»).

Кофеина цитрат следует применять с осторожностью детям, страдающим гастроэзофагеальным рефлюксом, потому что лечение может усилить это состояние.

Кофеина цитрат ускоряет метаболизм, что может привести к повышению потребности в энергии и питании в течение терапии.

Диурез и потеря электролитов, вызванные кофеина цитратом, могут потребовать коррекции водного и электролитного баланса.

Это лекарственное средство содержит 0,0969 ммоль (или 2,228 мг) натрия на дозу 1 мл, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или лактации

Беременность

В исследованиях на животных кофеин в больших дозах продемонстрировал эмбриотоксичность и тератогенность. Такие эффекты не связаны с краткосрочным введением в группе недоношенных новорожденных.

Период лактации

Кофеин проникает в грудное молоко и быстро проникает через плаценту в кровоток плода (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Матерям, которые кормят новорожденных детей и получают терапию кофеина цитратом, следует избегать употребления пищи, напитков и лекарственных средств, содержащих кофеин.

У новорожденных детей, чьи матери употребляли большое количество кофеина до родов, базовая концентрация кофеина в плазме крови должна быть определена до начала лечения кофеина цитратом (см. раздел «Особые указания»).

Фертильность

Влияние на репродуктивную систему, наблюдавшееся у животных, отсутствует у недоношенных новорожденных.

Дети

Препарат можно применять недоношенным новорожденным.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Отсутствует.

Передозировка

Согласно опубликованным данным, после передозировки уровень кофеина в плазме крови находился в пределах от 50 мг/л до 350 мг/л.

Симптомы

В литературных источниках сообщения о симптомах передозировки кофеина у недоношенных новорожденных включают гипергликемию, гипокалиемию, мелкий трепор конечностей, возбужденное состояние, гипертонию, опистотонус, тонико-клонические судороги, эпилептические приступы, тахипноэ, тахикардию, рвоту, раздражение желудка, желудочно-кишечное кровотечение, лихорадку, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, повышенный уровень мочевины в крови и лейкоцитоз, неконтролируемую подвижность челюсти и губ. Один из случаев передозировки кофеина, как сообщается, был осложнен интравентрикулярным кровотечением и длительными неврологическими осложнениями. Сообщения о летальных случаях в результате передозировки кофеина среди недоношенных новорожденных отсутствуют.

Действия в случае передозировки

В случае передозировки кофеином проводится преимущественно симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходимо осуществлять мониторинг уровня калия и глюкозы и принимать меры для коррекции гипокалиемии и гипергликемии. Исследования показали, что уровень кофеина в плазме крови снижается после обменного переливания крови. Терапию судорог возможно проводить внутривенным введением антиконвульсантов (диазепам или барбитураты, такие как пентобарбитал натрия или фенобарбитал).

Форма выпуска

По 1 мл в ампулах стеклянных. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, по 2 ячейковой упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать. Лекарственное средство следует вводить незамедлительно после открытия ампулы.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «Юрия-Фарм».

Местонахождение производителя

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108.

Тел.: +38 (044) 281-01-01.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

ООО «Юрия-фарм»

Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирабадский район, улица Нукус, дом 71.

Тел.: 78 150 71 00.