

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CITRATO DE CAFEÍNA
Forma farmacéutica:	Inyección IV.
Fortaleza:	20 mg/ mL
Presentación:	Estuche por 10 ampulas de vidrio incoloro con 1 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	LINDMED TRADE S.L, Madrid, España.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	SCOTT-EDIL PHARMACIA LTD, Baddi, India. Producto Terminado.
Número de Registro Sanitario:	009-24D2
Fecha de Inscripción:	11 de junio de 2024
Composición:	
Cada ampula contiene:	
Citrato de cafeína	20,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:
Tratamiento de la apnea del prematuro.

Contraindicación:
Hipersensibilidad al citrato de cafeína.

Precauciones:

Apnea

La apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión. Otras causas de apnea (p. ej., trastornos del sistema nervioso central, trastornos primarios enfermedad pulmonar, anemia, sepsis, alteraciones metabólicas, anomalías cardiovasculares o apnea obstructiva) deben descartarse o tratarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con citrato de cafeína.

Es aconsejable controlar periódicamente los niveles plasmáticos de cafeína. Sin embargo, a las dosis recomendadas, normalmente no es necesario un control frecuente (más de una semana) de los niveles plasmáticos, a menos que existan dudas sobre la falta de eficacia o la posible toxicidad.

En los recién nacidos prematuros, la cafeína tiene una vida media prolongada. Si se utilizan dosis de mantenimiento más altas, el médico debe reconocer este potencial de acumulación y controlar los niveles de cafeína en plasma.

Si hay una respuesta clínica inadecuada a la primera dosis de carga, se puede administrar una segunda dosis, pero si continúa la respuesta inadecuada, se deben vigilar los niveles plasmáticos antes de administrar más dosis, ya que la falta de respuesta podría ser una indicación de otra dosis u otra causa de apnea. Los niveles plasmáticos normalmente no deben exceder los 50 microgramos/ml (lo ideal es entre 10 y 0 microgramos/ml).

Consumo de cafeína

En recién nacidos de madres que consumieron grandes cantidades de cafeína antes del parto, se deben medir las concentraciones basales de cafeína en plasma antes de iniciar el tratamiento con citrato de cafeína, ya que la cafeína atraviesa fácilmente la placenta hacia la circulación fetal.

Las madres que amamantan a recién nacidos tratados con citrato de cafeína no deben ingerir alimentos y bebidas que contengan cafeína ni medicamentos que contengan cafeína, ya que la cafeína se excreta en la leche materna.

Teofilina

En recién nacidos tratados previamente con teofilina, se deben medir las concentraciones basales de cafeína en plasma antes de iniciar el tratamiento con citrato de cafeína porque los bebés prematuros metabolizan la teofilina en cafeína.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Convulsiones

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central y se han informado convulsiones en casos de sobredosis de cafeína. Se debe tener extrema precaución si se utiliza citrato de cafeína en recién nacidos con trastornos convulsivos.

Reacciones cardiovasculares

En estudios publicados se ha demostrado que la cafeína aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto ventricular izquierdo y el volumen sistólico. Por lo tanto, el citrato de cafeína debe utilizarse con precaución en recién nacidos con enfermedad cardiovascular conocida. Existe evidencia de que la cafeína causa taquiarritmias en personas susceptibles. En los recién nacidos suele tratarse de una simple taquicardia sinusal. Si ha habido alteraciones inusuales del ritmo en un trazo cardiotocográfico (CTG) antes de que nazca el bebé, el citrato de cafeína debe administrarse con precaución.

Insuficiencia renal y hepática

El citrato de cafeína debe administrarse con precaución en recién nacidos con insuficiencia renal o hepática porque la cafeína se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta por los riñones.

Efectos indeseables:

Los efectos adversos más comúnmente observados durante el tratamiento con citrato de cafeína son taquicardia y problemas gastrointestinales, que son generalmente leves y transitorios y no requieren interrupción del tratamiento.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia son:

Taquicardia: es común en la mayoría de los pacientes. Por lo general, es dosis dependiente y se resuelve sin intervención al continuar el tratamiento. Los estudios clínicos sugieren que la taquicardia en recién nacidos prematuros tratados con citrato de cafeína es el resultado de la interacción de la cafeína con los receptores de adenosina en el sistema nervioso central. Se han observado tasas de taquicardia del 25% en bebés prematuros tratados con citrato de cafeína. Si se presentan taquicardia sintomática o signos de enfermedad cardíaca, se debe suspender el tratamiento con citrato de cafeína y se deben realizar las pruebas necesarias.

Trastornos del sistema nervioso central: se han notificado trastornos del sistema nervioso central, como temblores y convulsiones, en recién nacidos prematuros. Se ha observado una tasa de convulsiones del 2 al 6% en recién nacidos prematuros tratados con citrato de cafeína. La cafeína puede provocar trastornos del sistema nervioso central a través de un mecanismo de bloqueo de los receptores de adenosina en el sistema nervioso central.

Trastornos gastrointestinales: se han notificado trastornos gastrointestinales, como vómitos, diarrea y distensión abdominal, en recién nacidos prematuros. Se ha observado una tasa de trastornos gastrointestinales del 5 al 12% en recién nacidos prematuros tratados con citrato de cafeína. Los recién nacidos prematuros tratados con citrato de cafeína pueden ser más susceptibles a los trastornos gastrointestinales debido a la inmadurez de su tracto gastrointestinal.

Trastornos metabólicos: se han notificado trastornos metabólicos, como acidosis, en recién nacidos prematuros. Se ha observado una tasa de trastornos metabólicos del 1 al 2% en recién nacidos prematuros tratados con citrato de cafeína. Los trastornos metabólicos pueden estar relacionados con la capacidad de la cafeína para afectar la regulación del equilibrio ácido-base en los recién nacidos prematuros.

En recién nacidos prematuros, la cafeína se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta principalmente por los riñones. Los recién nacidos prematuros tienen sistemas enzimáticos hepáticos inmaduros y, por lo tanto, tienen una capacidad metabólica limitada para metabolizar la cafeína. Por lo tanto, la cafeína puede acumularse en los recién nacidos prematuros y tener una vida media de eliminación prolongada.

Posología y modo de administración:

Citrato de cafeína su posología, puede variar según la indicación específica para la cual se esté utilizando. Por ejemplo, en el tratamiento de la apnea del prematuro, la dosis comúnmente utilizada es de 20 mg/kg de peso corporal, administrada por vía oral una vez al día. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la dosis exacta y la frecuencia de administración deben ser determinadas por un médico, quien evaluará la situación clínica del paciente, su peso corporal y otros factores relevantes antes de establecer la dosificación adecuada. Es posible que sea necesario controlar periódicamente las concentraciones plasmáticas de cafeína durante el tratamiento en casos de administración incompleta.

Respuesta clínica o signos de toxicidad.

Además, es posible que sea necesario ajustar las dosis según el criterio médico después de un control rutinario de las concentraciones plasmáticas de cafeína en situaciones de riesgo como:

Lactantes muy prematuros (< 28 semanas de edad gestacional y/o peso corporal < 1.000 g), especialmente cuando reciben nutrición parenteral

Bebés con insuficiencia hepática y renal

Bebés con trastornos convulsivos

Lactantes con enfermedad cardíaca conocida y clínicamente significativa

Lactantes que reciben coadministración de medicamentos que se sabe que interfieren con el metabolismo de la cafeína

Bebés cuyas madres consumen cafeína mientras les dan leche materna para alimentarlos.

Es recomendable medir los niveles basales de cafeína en:

Lactantes que hayan sido tratados previamente con teofilina, que se metaboliza en cafeína.

La cafeína tiene una vida media prolongada en los recién nacidos prematuros y existe la posibilidad de que se acumule, lo que puede requerir un seguimiento de los bebés tratados durante un período prolongado. Se deben tomar muestras de sangre para control justo

antes de la siguiente dosis en caso de fracaso terapéutico y de 2 a 4 horas después de la dosis anterior cuando se sospeche toxicidad.

Aunque en la literatura no se ha determinado un rango terapéutico de concentración plasmática de cafeína, los niveles de cafeína en estudios asociados con beneficios clínicos oscilaron entre 8 y 30 mg/l y normalmente no se han planteado problemas de seguridad con niveles plasmáticos inferiores a 50 mg/l.

Duración del tratamiento

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. En un gran estudio multicéntrico reciente sobre recién nacidos prematuros se informó un período medio de tratamiento de 37 días.

El tratamiento debe continuarse hasta que el niño haya alcanzado la edad gestacional de 37 semanas, momento en el cual la apnea del prematuro generalmente se resuelve espontáneamente. Sin embargo, este límite puede revisarse según el criterio clínico en casos individuales dependiendo de la respuesta al tratamiento, la presencia continua de episodios de apnea a pesar del tratamiento u otras consideraciones clínicas.

Se recomienda suspender la administración de citrato de cafeína cuando el paciente lleve 5-7 días sin un ataque de apnea significativo. Si el paciente tiene apnea recurrente, la administración de citrato de cafeína se puede reiniciar con una dosis de mantenimiento o media dosis de carga, dependiendo del intervalo de tiempo desde la suspensión del citrato de cafeína hasta la recurrencia de la apnea.

Debido a la lenta eliminación de la cafeína en esta población de pacientes, no es necesario reducir la dosis al suspender el tratamiento.

Como existe riesgo de recurrencia de apneas después de suspender el tratamiento con citrato de cafeína, se debe continuar monitorizando al paciente durante aproximadamente una semana.

Insuficiencia hepática y renal

Existe experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal y hepática. En un estudio de seguridad posterior a la autorización, la frecuencia de reacciones adversas en un pequeño número de bebés muy prematuros con insuficiencia renal/hepática pareció ser mayor en comparación con los bebés prematuros sin insuficiencia orgánica.

En presencia de insuficiencia renal, se requiere una dosis diaria de mantenimiento reducida de cafeína y la dosis debe guiarse por mediciones de cafeína en sangre. Existe un mayor potencial de acumulación.

En bebés muy prematuros, la eliminación de cafeína no depende de la función hepática. Se desarrolla el metabolismo hepático de la cafeína.

Progresivamente en las semanas posteriores al nacimiento y en el lactante mayor, la enfermedad hepática puede indicar la necesidad de controlar los niveles plasmáticos y puede requerir ajustes de dosis.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El citocromo P450 1A2 (CYP1A2) es la principal enzima implicada en el metabolismo de la cafeína en los seres humanos. Por lo tanto, la cafeína tiene el potencial de interactuar con sustancias activas que son sustratos de CYP1A2, inhibir CYP1A2 o inducir CYP1A2. Sin embargo, el metabolismo de la cafeína en los recién nacidos prematuros es limitado debido a sus sistemas enzimáticos hepáticos inmaduros.

Se ha informado de interconversión entre cafeína y otras xantinas como la teofilina en recién nacidos prematuros. Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de estos fármacos. Se deben medir los niveles iniciales de cafeína en el suero en pacientes tratados previamente con teofilina.

Aunque existen pocos datos sobre las interacciones de la cafeína con otras sustancias activas en recién nacidos, es posible que se necesiten dosis más bajas de citrato de cafeína después de la coadministración de sustancias activas que, según se informa, disminuyen la eliminación de cafeína en adultos (p. ej., cimetidina y ketoconazol) y dosis más altas. Es posible que se necesiten dosis de citrato de cafeína después de la administración conjunta de sustancias activas que aumentan la eliminación de cafeína (p. ej., fenobarbital y fenitoína). Cuando existan dudas sobre posibles interacciones, se deben medir las concentraciones plasmáticas de cafeína.

Dado que el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino se asocia con el desarrollo de enterocolitis necrotizante, la administración concomitante de citrato de cafeína con medicamentos que suprimen la secreción de ácido gástrico (bloqueadores de los receptores de antihistamínicos 1-12 o inhibidores de la bomba de protones) puede, en teoría, aumentar el riesgo de enterocolitis necrotizante.

El uso concomitante de cafeína y doxapram podría potenciar sus efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central y cardiorrespiratorio. Si está indicado el uso concomitante, se debe controlar cuidadosamente el ritmo cardíaco y la presión arterial.

Uso en Embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos de la cafeína. Sin embargo, los datos sobre el uso de la cafeína en mujeres embarazadas son limitados. Por lo tanto, el citrato de cafeína solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La cafeína se excreta en la leche materna. Por lo tanto, el citrato de cafeína solo debe usarse durante la lactancia si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria no han sido estudiados.

Sobredosis:

Los síntomas de la intoxicación por cafeína en adultos incluyen taquicardia, temblores, convulsiones y trastornos metabólicos como acidosis. En el caso de una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento y administrar las medidas de soporte adecuadas.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N06BC

Grupo farmacoterapéutico: N: Sistema nervioso, N06: PSicoanalépticos, N06B: Psicoestimulantes, agentes usados para la ADHD y Nootrópicos, N06BC: Derivados de la xantina.

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central que actúa bloqueando los receptores de adenosina en el sistema nervioso central. La adenosina es un neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central que induce somnolencia y suprime la actividad neuronal. Por lo tanto, bloquear los receptores de adenosina aumenta la actividad neuronal y produce una sensación de vigilia y alerta.

Además de su acción como bloqueador de los receptores de adenosina, la cafeína también puede tener otros mecanismos de acción. Por ejemplo, la cafeína puede aumentar la liberación de neurotransmisores excitatorios como la dopamina y la noradrenalina.

El citrato de cafeína se utiliza en el tratamiento de la apnea del prematuro. La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central que se utiliza para estimular la respiración en los recién nacidos prematuros. La cafeína es más eficaz y tiene menos efectos secundarios

que la teofilina, otro estimulante del sistema nervioso central que se utiliza para estimular la respiración en los recién nacidos prematuros.

El citrato de cafeína se administra por vía oral o intravenosa. La cafeína se absorbe rápidamente después de la administración oral y la concentración plasmática máxima de cafeína se alcanza aproximadamente 30 minutos después de la administración. Después de la administración intravenosa, la cafeína se distribuye rápidamente en los tejidos y la concentración plasmática máxima de cafeína se alcanza aproximadamente 30 minutos después de la administración.

La cafeína se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta principalmente por los riñones. La cafeína se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos inactivos. La vida media de eliminación de la cafeína en adultos varía entre 3 y 7 horas. En recién nacidos prematuros, la cafeína se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta principalmente por los riñones. Los recién nacidos prematuros tienen sistemas enzimáticos hepáticos inmaduros y, por lo tanto, tienen una capacidad metabólica limitada para metabolizar la cafeína. Por lo tanto, la cafeína puede acumularse en los recién nacidos prematuros y tener una vida media de eliminación prolongada.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El citrato de cafeína se disocia rápidamente en solución acuosa. La molécula de citrato es metabolizada con rapidez tras la perfusión o la ingestión.

Absorción

El efecto de la cafeína procedente del citrato de cafeína comienza en los minutos siguientes al inicio de la perfusión. Tras la administración oral de 10 mg de cafeína base/kg de peso corporal a recién nacidos prematuros, la concentración plasmática máxima de cafeína (C_{máx}) varió entre 6 y 10 mg/L y el tiempo medio hasta alcanzar la concentración máxima (t_{máx}) fue de 30 min a 2 h. La leche artificial no afecta al grado de absorción, pero puede prolongar el t_{máx}.

Distribución

La cafeína se distribuye rápidamente en el cerebro tras la administración de citrato de cafeína. Las concentraciones de cafeína en el líquido cefalorraquídeo de los recién nacidos prematuros se aproximan a los valores plasmáticos. El volumen de distribución (V_d) medio de la cafeína en los lactantes (0,8-0,9 L/kg) es ligeramente mayor que en los adultos (0,6 L/kg). No se dispone de datos sobre la unión a las proteínas plasmáticas en recién nacidos ni en lactantes. Se ha comunicado que, en los adultos, la unión media a las proteínas plasmáticas in vitro es del 36 % aproximadamente.

La cafeína atraviesa fácilmente la placenta hasta la circulación fetal y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

El metabolismo de la cafeína en los recién nacidos prematuros es muy reducido debido a que el sistema enzimático hepático todavía es inmaduro y la mayor parte del principio activo se elimina en la orina. La enzima 1A2 del citocromo P450 hepático (CYP1A2) participa en la biotransformación de la cafeína en los niños algo mayores.

Se ha descrito la conversión de cafeína en teofilina y viceversa en recién nacidos prematuros; la concentración de cafeína es del 25 % de la concentración de teofilina aproximadamente tras la administración de esta última y cabe esperar que alrededor del 3-8 % de la cafeína administrada se convierta en teofilina.

Eliminación

La eliminación de la cafeína es mucho más lenta en los lactantes pequeños que en los adultos debido a que su función hepática y renal todavía es inmadura. En los recién nacidos, la depuración de la cafeína tiene lugar casi por completo mediante excreción renal. La semivida (t_{1/2}) media de la cafeína y la fracción intacta excretada en la orina (A_e) en los lactantes son inversamente proporcionales a la edad de gestación / posmenstrual. En los recién nacidos, la t_{1/2} es de 3-4 días aproximadamente y la A_e es

de cerca del 86 % (en 6 días). A los 9 meses de edad, el metabolismo de la cafeína es parecido al observado en los adultos ($t_{1/2} = 5$ horas y $A_e = 1$ %).

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de la cafeína en recién nacidos con insuficiencia hepática o renal.

En presencia de insuficiencia renal importante, teniendo en cuenta el mayor potencial de acumulación, es necesario reducir la dosis diaria de mantenimiento de cafeína y adaptar las dosis en función de las determinaciones plasmáticas de cafeína. En los lactantes prematuros con hepatitis colestásica se ha observado una semivida de eliminación de cafeína prolongada y un aumento de la concentración plasmática por encima del límite de variación normal, lo que indica que debe prestarse atención especial a la posología de estos pacientes.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Desechar cualquier remanente no utilizado. Para su uso no se debe mezclar con otros medicamentos.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 11 de junio 2024