

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CITRATO DE CAFEÍNA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución inyectable IV
<b>Fortaleza:</b>	20 mg/mL.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 1 mL cada uno. Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 3 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EUROTRADE WORLD COMMERCE.S.L, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL, Gujarat, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-25-013-N06
<b>Fecha de Inscripción:</b>	13 de mayo de 2025
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Cafeína anhidra (eq. a 20,0 mg de Citrato de cafeína)	10,0 mg
Ácido cítrico monohidratado	
Citrato de sodio dihidratado	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la apnea del prematuro.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al citrato de cafeína o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Apnea

La apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión.

Otras causas de apnea (p. ej. trastornos del sistema nervioso central, trastorno pulmonar primario, 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, 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 causa de apnea. Los niveles plasmáticos normalmente no deben exceder los 50 µg/ml (lo ideal es entre 10 y 30 µg/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 la contengan, ya que la ésta 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.

#### Convulsiones

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central y se han informado convulsiones en casos de sobredosis. 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 esto es generalmente 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. En un estudio de seguridad post-autorización, la frecuencia de las reacciones adversas en un número reducido de recién nacidos muy prematuros con insuficiencia hepática/renal parecía ser mayor que en los recién nacidos prematuros que no presentaban insuficiencia orgánica. Las dosis han de ajustarse mediante el control de las concentraciones plasmáticas de cafeína para evitar la toxicidad en esta población.

#### Enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. Se han notificado casos de una posible relación entre el uso de metilxantinas y la aparición de enterocolitis necrosante. Sin embargo, no se ha demostrado que exista una relación causal entre el uso de cafeína u otras metilxantinas y la enterocolitis necrosante. Al igual que sucede con todos los lactantes prematuros, es necesario controlar atentamente a los tratados con citrato con cafeína para detectar la aparición de enterocolitis necrosante.

El citrato de cafeína debe utilizarse con precaución en los lactantes con reflujo gastroesofágico, ya que el tratamiento puede empeorar este trastorno.

El citrato de cafeína incrementa el metabolismo de forma generalizada, lo que podría aumentar las necesidades de energía y nutrición durante el tratamiento.

La diuresis y la pérdida de electrolitos inducidas por el citrato de cafeína podrían requerir la reposición de líquidos y la corrección de las alteraciones electrolíticas.

### **Efectos indeseables:**

La farmacología y la toxicología conocidas de la cafeína y otras metilxantinas predicen las reacciones adversas probables al citrato de cafeína.

Los efectos descritos incluyen la estimulación del sistema nervioso central (SNC) como convulsiones, irritabilidad, inquietud y nerviosismo, efectos cardíacos como taquicardia, arritmia, hipertensión arterial y aumento del volumen sistólico, y trastornos del metabolismo y la nutrición como hiperglucemia. Estos efectos están relacionados con la dosis y puede necesitarse medición de la concentración plasmática del fármaco y reducción de la dosis.

Elas están asociadas generalmente, aunque no exclusivamente, con la concentración sérica de cafeína  $\geq 50 \mu\text{g/l}$ .

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas descritas en publicaciones de estudios a corto y a largo plazo, así como las observadas en un estudio post-autorización que pueden aparecer con el citrato de cafeína, por clase de órgano y sistema y por término preferente (MedDRA).

La frecuencia se define como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Sistema de órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Sepsis	No conocida
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad.	Rara.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglicemia. Hipoglicemia, retraso del crecimiento, intolerancia alimentaria	Frecuente. No conocida.
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones. Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, lesión cerebral.	Frecuente. No conocida.
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	No conocida.

Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuente
	Arritmia	Poco frecuente
	Aumento del gasto ventricular izquierdo y del volumen sistólico	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Regurgitación, aumento de la aspiración del contenido gástrico y enterocolitis necrosante	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la perfusión, inflamación en el lugar de la perfusión	Frecuente.
Exploraciones complementarias	Aumento de la diuresis, elevación de la concentración urinaria de sodio y calcio, descenso de la hemoglobina y descenso de la tiroxina	No conocida
Sistema de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	No conocida
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad.	Rara.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperglicemia. Hipoglicemia, retraso del crecimiento, intolerancia alimentaria	Frecuente. No conocida.
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones. Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, lesión cerebral.	Frecuente. No conocida.
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	No conocida.
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Frecuente
	Arritmia	Poco frecuente
	Aumento del gasto ventricular izquierdo y del volumen sistólico	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Regurgitación, aumento de la aspiración del contenido gástrico y enterocolitis necrosante	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Flebitis en el lugar de la perfusión, inflamación en el lugar de la perfusión	Frecuente.
Exploraciones	Aumento de la diuresis, elevación de la	No conocida

complementarias	concentración urinaria de sodio y calcio, descenso de la hemoglobina y descenso de la tiroxina	
-----------------	---	--

### Posología y modo de administración:

El tratamiento con citrato de cafeína debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en cuidados intensivos neonatales. El tratamiento únicamente debe administrarse en una unidad de cuidados intensivos neonatales que disponga de instalaciones adecuadas para la observación y la monitorización de los pacientes.

Dosis:

Las dosis recomendadas de Citrato de cafeína inyectable se muestran a continuación:

La dosis expresada como citrato de cafeína es el doble de la expresada como cafeína base.

Administrada tanto oralmente como intravenosamente, la cafeína es efectiva clínicamente dentro de 4 horas. Si los pacientes no responden dentro de ese tiempo, puede darse una segunda dosis de carga. Si no hay respuesta a la segunda dosis de carga, debe medirse la cafeína en sangre.

Citrato de cafeína inyección, es también efectiva cuando se administra por vía oral, y esta vía de administración puede usarse alternativamente sin ajuste de la dosis.

Debido a la lenta eliminación de la cafeína en este grupo de pacientes, no hay requisitos de dosis para disminuir o cesar el tratamiento.

Los infantes deben tener madurez respiratoria suficiente para no requerir presión positiva de ventilación.

	Dosis de citrato de cafeína inyección	Dosis expresada como citrato de cafeína	Dosis expresada como Cafeína base	Vía de administración	Frecuencia
Dosis de carga	2 ml/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	Intravenosa** (sobre 30 minutos u oral)	Una vez
Dosis de mantenimiento	De 0,5 a 1 mg/kg*	De 5 a 10 mg/kg*	De 2,5 a 5,0 mg/kg*	Intravenosa** (sobre 30 minutos u oral) Intravenosa** (sobre 30 minutos u oral)	Cada 24 horas***

\*en algunos casos pueden necesitarse dosis de mantenimiento más alta que 10 mg/kg/día (expresada como citrato de cafeína) para alcanzar una máxima eficiencia (ej: en la continuidad de episodios de apnea donde los niveles plasmáticos indican que la dosis aumentada puede ser segura).

\*\* Por infusión intravenosa.

\*\*\*Comenzando 24 horas después de la(s) dosis de carga.

Ajustes y control de la dosis

Podría ser necesario controlar periódicamente las concentraciones plasmáticas de cafeína a lo largo del tratamiento en caso de respuesta clínica incompleta o de signos de toxicidad.

Además, puede necesitarse ajuste de la dosis, según el criterio médico, siguiendo el control sistemático de las concentraciones plasmáticas de cafeína en situaciones de riesgo, tales como:

Lactantes muy prematuros (edad de gestación < 28 semanas o peso corporal < 1 000 g), en particular que reciban nutrición parenteral.

Lactantes con insuficiencia hepática y renal

Lactantes con trastornos convulsivos

Lactantes con cardiopatía conocida y clínicamente significativa

Lactantes que reciban al mismo tiempo otros medicamentos que afectan al metabolismo de la cafeína.

Lactantes cuyas madres consuman cafeína durante la lactancia materna.

Se recomienda medir la concentración basal de cafeína en:

Lactantes cuyas madres puedan haber ingerido grandes cantidades de cafeína antes del parto.

Lactantes que hayan recibido previamente tratamiento con teofilina, que es metabolizada en cafeína.

La cafeína tiene una semivida prolongada en los recién nacidos prematuros y existe la posibilidad de acumulación, lo que podría requerir el control de los lactantes tratados durante periodos prolongados.

Deberán obtenerse muestras de sangre justo antes de la administración de la siguiente dosis, en caso de fracaso terapéutico y entre 2 y 4 horas después de la dosis anterior cuando se sospeche toxicidad.

Aunque no se ha determinado el intervalo de concentraciones plasmáticas terapéuticas en ninguna publicación, las concentraciones de cafeína observadas en los estudios que demostraron efectos clínicos beneficiosos variaron entre 8 y 30 mg/l, y por lo general no han surgido problemas de seguridad con valores plasmáticos inferiores a 50 mg/l.

Duración del tratamiento

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento. En un gran estudio multicéntrico reciente, realizado en recién nacidos prematuros, se comunicó una mediana de tratamiento de 37 días.

En la práctica clínica, el tratamiento debe continuarse hasta que el lactante alcance una edad gestacional de 37 semanas, ya que para entonces la apnea del prematuro suele resolverse de forma espontánea. No obstante, este límite puede modificarse en casos concretos en función del criterio clínico y dependiendo de la respuesta al tratamiento, la persistencia de los 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 sufrir episodios de apnea importantes.

Si el paciente presenta apnea recurrente, podrá reanudarse la administración de citrato de cafeína con una dosis de mantenimiento o con una dosis de carga reducida a la mitad, dependiendo del intervalo transcurrido desde que dejó de administrarse el citrato de cafeína hasta la reaparición de la apnea.

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

Existe el riesgo de recurrencia de la apnea tras el cese del tratamiento con citrato de cafeína, por lo que debe continuarse con el control del paciente durante una semana aproximadamente.

#### Insuficiencia hepática o renal

La experiencia en pacientes con insuficiencia hepática o renal es limitada. En un estudio de seguridad post-autorización, la frecuencia de las reacciones adversas en un número reducido de recién nacidos muy prematuros con insuficiencia hepática/renal parece ser mayor que en los recién nacidos prematuros que no presentaban insuficiencia orgánica.

La posibilidad de acumulación aumenta en presencia de insuficiencia renal. Es preciso reducir la dosis diaria de mantenimiento de citrato de cafeína y orientar la dosis en función de las determinaciones plasmáticas de cafeína.

En los lactantes muy prematuros, la depuración de la cafeína no depende de la función hepática. El metabolismo hepático de la cafeína se desarrolla progresivamente en las semanas siguientes al nacimiento y en los lactantes mayores, una hepatopatía podría indicar la necesidad de controlar la concentración plasmática de cafeína y requerir el ajuste de la dosis.

#### Adultos y niños

No aplicable.

#### Pacientes geriátricos

No aplicable.

#### Forma de administración:

Sólo para uso intravenoso.

El Citrato de cafeína solución inyectable no debe administrarse por vía intramuscular, siendo ácido, la inyección intramuscular es probable que sea muy dolorosa.

Cuando se administra por vía intravenosa, el citrato de cafeína debe administrarse mediante perfusión intravenosa más lenta que una inyección en bolo, hay evidencia de que la administración en bolo puede causar cambios en la presión sanguínea.

El citrato de cafeína puede administrarse mediante perfusión intravenosa y por vía oral.

El producto no debe administrarse mediante inyección intramuscular, subcutánea, intratecal e intraperitoneal.

Cuando se administra por vía intravenosa, el citrato de cafeína debe administrarse mediante perfusión intravenosa controlada, empleando únicamente una bomba de perfusión con jeringa u otro dispositivo de perfusión volumétrico.

El citrato de cafeína puede usarse sin diluir o diluido en soluciones para perfusión estériles, como glucosa 50 mg/mL (5 %) o cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) o gluconato cálcico 100 mg/mL (10 %), inmediatamente después de extraerlo de la ampolla.

#### **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 CYP 1A2 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, debe evitarse el uso concomitante de estos fármacos. Se deben medir los niveles iniciales de cafeína en el suero de los 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 pueden necesitarse dosis más altas de citrato de cafeína después de la coadministración de sustancias activas que incrementan la eliminación de cafeína (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 H<sub>2</sub> 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 se indica el uso concomitante, se debe controlar cuidadosamente el ritmo cardíaco y la presión arterial.

**Incompatibilidad:**

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni administrarse de forma concomitante en la misma vía intravenosa que otros medicamentos.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Fertilidad:**

Los efectos sobre la reproducción, observados en animales, no son relevantes para la indicación en la población de bebés prematuros.

**Embarazo:**

En los estudios animales, la cafeína en dosis altas fue embriotóxica y teratógena. Estos efectos no son relevantes para la administración a corto plazo en la población de lactantes prematuros.

**Lactancia**

La cafeína se excreta en la leche humana y atraviesa fácilmente la placenta pasando a la circulación fetal.

Las madres lactantes de recién nacidos tratados con citrato de cafeína no deben ingerir alimentos, bebidas ni medicamentos que contengan cafeína.

En los recién nacidos cuyas madres consumieron grandes cantidades de cafeína antes del parto, deberán medirse las concentraciones plasmáticas basales de cafeína antes del comienzo del tratamiento con este medicamento.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Las concentraciones plasmáticas de cafeína descritas en las publicaciones después de una sobredosis han variado aproximadamente entre 50 mg/l y 350 mg/l.

**Síntomas**

Los signos y síntomas referidos en las publicaciones tras una sobredosis de cafeína en lactantes prematuros comprenden nerviosismo, taquicardia, taquipnea, tremor, opistótonos, rigidez y movimientos tónico-clónicos, hipopotasemia, inquietud, irritación gástrica, hemorragia digestiva, aumento en el recuento de leucocitos, movimientos involuntarios de la mandíbula y los labios. Se reportó un caso de sobredosis complicada por el desarrollo de

hemorragia intraventricular y secuelas neurológicas a largo plazo. En un caso el paciente desarrolló circulación comprometida, vómitos y convulsiones. Otros efectos reportados incluyen fiebre, agitación, hiperexcitabilidad, hipertonía, residuos gástricos, abdomen distendido, acidosis metabólica, hiperglicemia y niveles de urea elevados. No se han notificado muertes debidas a sobredosis de cafeína en lactantes prematuros.

#### Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis de cafeína es fundamentalmente sintomático y de apoyo. Es necesario controlar las concentraciones plasmáticas de potasio y glucosa y corregir la hipopotasemia y la hiperglucemia. Se han reportado casos anteriores resueltos satisfactoriamente.

En caso de sobredosis severa, debe considerarse la transfusión de intercambio. En un caso, se encontró que los niveles de cafeína en el plasma se redujeron por 40 mg/l por transfusión.

Las convulsiones pueden tratarse mediante la administración intravenosa de antiepilépticos (diazepam o un barbitúrico como el pentobarbital sódico o el fenobarbital).

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: N06BC01.

Grupo farmacoterapéutico: N: Sistema nervioso, N06: Psicoanalépticos, N06B: Psicoestimulantes, agentes usados para ADHD y nootrópicos, N06BC: Derivados de las xantinas.

#### Mecanismo de acción

La cafeína está relacionada estructuralmente con las metilxantinas teofilina y teobromina. La mayoría de sus efectos se han atribuido al antagonismo de los receptores de adenosina, subtipos A1 y A2A, demostrado mediante ensayos de unión a receptores y observado en concentraciones que se aproximan a las alcanzadas terapéuticamente en esta indicación.

#### Efectos farmacodinámicos

La actividad respirogénica deseada de la cafeína es una expresión de su estimulación al SNC, aunque puede también aumentar la sensibilidad de la respuesta respiratoria a los niveles de dióxido de carbono. La cafeína incrementa tanto el volumen como la frecuencia de la ventilación.

En el lactante prematuro, la cafeína produce una mayor ventilación por minuto, principalmente por un incremento en el impulso inspiratorio según se muestra por un aumento del flujo respiratorio promedio (VT/V1).

La cafeína regula el patrón de la respiración, indicando que estabiliza la oscilación del sistema de control respiratorio.

La cafeína también inhibe la fosfodiesterasa, pero este efecto ocurre sólo a concentraciones asociadas con toxicidad y no a concentraciones terapéuticas.

La cafeína incrementa la velocidad metabólica, el ritmo cardíaco, contractilidad y gasto cardíaco. También incrementa el flujo sanguíneo en los riñones e impide que el sodio y el cloruro se absorban en los túbulos proximales, por lo que puede ocurrir una diuresis leve.

La adenosina es un vasodilatador y por consiguiente la cafeína, como es su antagonista, puede producir vasoconstricción.

Debido a que ésta es un vasoconstrictor en las circulaciones cerebral y esplácnica. En otra parte, ésta tiene un efecto vasodilatador debido a un efecto en el músculo liso vascular.

El efecto estimulante puede afectar los patrones de sueño.

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

El citrato de cafeína se disocia rápidamente en solución acuosa. La molécula de citrato se metaboliza 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. En neonatos, la cafeína administrada por vía oral puede mostrar que es rápida y completamente absorbida. Después de la administración oral de 10 mg de cafeína base/kg de peso, en lactantes prematuros, la concentración plasmática máxima de cafeína ( $C_{max}$ ) varió entre 6 y 10 mg/l y el tiempo medio hasta alcanzar la concentración máxima ( $t_{max}$ ) fue de 30 min a 2 h. La leche artificial no afecta al grado de absorción, pero puede prolongar el  $t_{max}$ .

### **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 sus valores plasmáticos. El volumen de distribución ( $V_d$ ) medio de la cafeína en los lactantes (de 0,8 a 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 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 al 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/postmenstrual. En los recién nacidos, la  $t_{1/2}$  es de 3 a 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.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos graves para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas de cafeína. Sin embargo, con la administración de dosis elevadas se indujeron convulsiones en roedores. También se indujeron algunos cambios conductuales en ratas recién nacidas con dosis terapéuticas, con toda probabilidad como consecuencia del aumento de la expresión de receptores de adenosina que persistió hasta la edad adulta. Se comprobó que la cafeína carecía de riesgo mutagénico y oncogénico. El potencial teratogénico y los efectos sobre la reproducción observados en animales no son relevantes para la indicación en la población de lactantes prematuros.

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

Para un solo uso. El producto que quede en la ampolla se debe desechar. El producto sin usar no se debe guardar para una administración posterior.

Desde un punto de vista microbiológico, cuando se administra con soluciones para perfusión, el medicamento debe usarse inmediatamente después de diluirlo usando una técnica aséptica.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 13 de mayo de 2025.