

Cafnea® inyección

Cafeína citrato inyección de 40 mg / 2 mL

equivalente a cafeína 20 mg / 2 mL

Cafnea® Solución Oral

Cafeína citrato solución oral de 25 mg/ 5 mL

equivalente a cafeína 12,5 mg / 5 mL

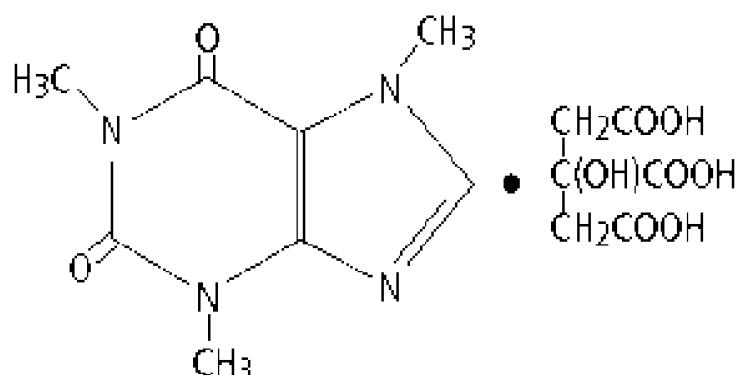
NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Citrato de cafeína

El peso molecular del compuesto es de 386,3 y el número de registro CAS es 69-22-7.

La fórmula molecular es $C_8H_{10}N_4O_2$, $C_6H_8O_7$.

Fórmula estructural:



Caffeine citrate
 $C_{14}H_{18}N_4O_9$ Mol. Wt. 386.31

Citrato de cafeína

$C_{14}H_{18}N_4O_9$. Peso molecular 386,31

DESCRIPCIÓN

Tanto la INYECCIÓN CAFNEA (Citrato de Cafeína Inyección 40 mg / 2 mL) como la CAFNEA SOLUCIÓN ORAL (Citrato de Cafeína Solución Oral 25 mg / 5 mL) son soluciones estériles transparentes, incoloras, sin conservantes, ajustadas a un pH de 4.2 - 5.2.

CAFNEA INYECCIÓN contiene 20 mg / mL de citrato de cafeína (equivalente a 10 mg / mL de cafeína base). Los excipientes son ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio en agua para inyección. Es una solución de 2 mL contenida en un vial 2 mL. La inyección no contiene conservantes.

CAFNEA SOLUCIÓN ORAL contiene 5 mg / mL de citrato de cafeína (equivalente a 2,5 mg / mL de cafeína base). Los excipientes son ácido cítrico monohidrato y citrato de sodio en agua para inyección. Es una solución estéril 5 mL contenida en un vial 7 mL. La solución no contiene conservantes.

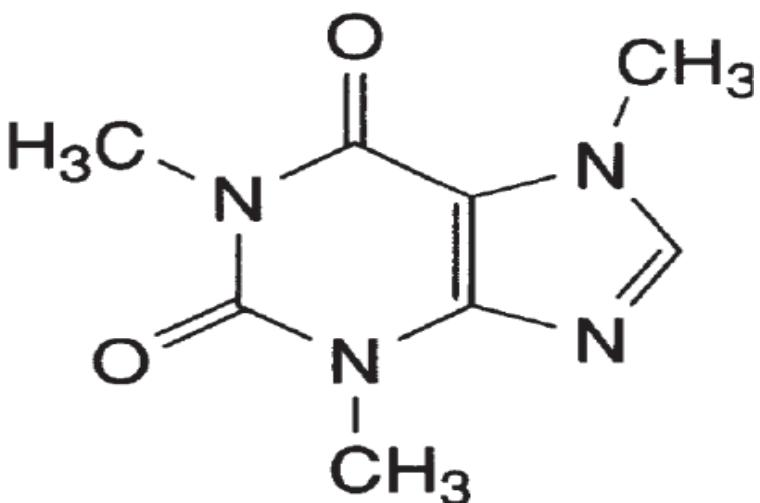
La cafeína en presencia de ácido cítrico forma citrato de cafeína en solución.

El nombre químico de la cafeína es 1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.

El peso molecular de la cafeína es 194,2 y el número de registro CAS es 58-08-2.

La fórmula molecular es C₈H₁₀N₄O₂.

Fórmula estructural de la cafeína:



NOTA: La farmacología, los regímenes de dosificación y descripciones clínicas se aplican únicamente a los recién nacidos prematuros con apnea.

FARMACOLOGÍA

La cafeína es una metilxantina y está relacionada estructuralmente con otras metilxantinas como la teofilina.

Farmacodinamia

La cafeína es un estimulante respiratorio de acción central. Aumenta la velocidad respiratoria (respiraciones/minuto) significativamente en los recién nacidos prematuros y reduce significativamente la cantidad de ataques cortos y prolongados de apnea. Hay evidencia de que la cafeína tiene un efecto directo sobre el miocardio. En los recién nacidos prematuros dependientes de ventilación asistida, se ha demostrado que la cafeína reduce la resistencia pulmonar y aumenta el desempeño pulmonar con una reducción concomitante en los requerimientos de oxígeno inspirado.

Los siguientes efectos farmacodinámicos de la cafeína se encontraron en recién nacidos prematuros con apnea.

- la cafeína aumenta la frecuencia cardíaca
- la cafeína aumentó la frecuencia respiratoria en algunos estudios, pero no en otros
- la presión arterial media, T_cPO_2 , T_cPCO_2 permanece sin cambios
- los volúmenes de flujo sanguíneo en la arteria celíaca y la arteria mesentérica superior, LVO, PCO_2 , no cambian significativamente
- la cafeína aumenta el flujo sanguíneo cerebral en algunos estudios, pero no en otros

Farmacocinética

Absorción

Después de una dosis oral de solución de citrato de cafeína, el tiempo para alcanzar intervalos de concentración pico es de 30 minutos a 2 horas. La absorción después de la administración oral es completa. La alimentación no afecta la velocidad o magnitud de la absorción de la cafeína oral en los bebés prematuros. Despues de una dosis de carga intravenosa (IV) de 20 mg / kg de citrato de cafeína, la concentración plasmática máxima media de la cafeína es de 12 mg / L. Despues de una sola infusión IV de 10 mg / kg de citrato de cafeína, la concentración sérica media \pm desviación estándar de la cafeína fue de $14,5 \pm 1,4$ microgramos / mL a los 10 minutos, $11,3 \pm 0,1$ microgramos / mL a las 24 horas y 6,1 microgramos / mL a las 72 horas. Despues de una dosis de carga de 10 mg / kg de citrato de cafeína y de una dosis de mantenimiento de 5 mg / kg / día por vía oral o de 10 mg / kg / día por vía oral, las concentraciones séricas alcanzaron un estado estacionario en aproximadamente 5 días, observándose concentraciones más altas con el régimen de mantenimiento de 5 mg / kg¹ (véase la figura 1). Despues de una dosis de mantenimiento de citrato de cafeína 5 mg / kg, los niveles plasmáticos de cafeína fueron de 5 a 15 mg / L.

Distribución

La cafeína se distribuye rápidamente en los lactantes con un volumen de distribución, $V = 0,8$ a $0,9$ L / kg.

Metabolismo

La cafeína se metaboliza pobremente en los recién nacidos prematuros. Los metabolitos primarios de la cafeína son paraxantinas (metabolito principal), teobromina y teofilina. Se ha observado la interconversión entre la cafeína y la teofilina en los bebés prematuros y se espera que del 3% al 8% aproximadamente de la cafeína administrada se convierta en teofilina.

La cafeína se metaboliza en el hígado por las enzimas del citocromo P450, principalmente por el CYP1A2. Esta enzima cataliza N1-, N3-, y N7- desmetilación de la cafeína. Además, el CYP2E1 también cataliza N1- y N7- desmetilación, mientras que el CYP3A cataliza 8-hidroxilación. Las vías metabólicas N3- y N-7 no maduran hasta una edad postnatal de unos 4 meses y explican la larga vida media y baja depuración en los lactantes menores a esta edad.



Cafnea_Injection_Solution_Leaflet 2.pdf

Figura 1: Concentraciones séricas Media ± desviación estándar para la cafeína después de citrato de cafeína 10/5 (carga / mantenimiento) mg / mL [■] para 13 neonatos prematuros y citrato de cafeína 10 / 2.5 (carga / mantenimiento) mg / mL [Δ] para 10 neonatos prematuros.²

Excreción

Más del 85% de la cafeína se excreta sin cambios en la orina. Los recién nacidos prematuros de 28 a 32 semanas de gestación excretan del 85% al 97% de la cafeína sin cambios. La vida media terminal en los lactantes disminuye desde el nacimiento hasta que alcanza valores adultos en aproximadamente 60 semanas. Los recién nacidos prematuros tienen una vida media de la cafeína significativamente más larga que los neonatos nacidos a término. La vida media terminal en los recién nacidos varía de 65 a 102 horas. La excreción de cafeína en los recién nacidos prematuros es lenta con una vida media de 80 a 120 horas. Después de suspender el tratamiento es probable que concentraciones séricas de la cafeína se mantengan en niveles elevados debido a la vida media de eliminación larga del fármaco (véase la Figura 1 anterior).

Grupos especiales

Neonatos de origen asiático toleraron una dosis de carga IV de 20 mg / kg citrato de cafeína con una dosis de mantenimiento de 5 mg / kg / día de citrato de cafeína IV. Una dosis de mantenimiento más alta dio como resultado un aumento de hiperglucemia y taquicardia³.

Otros estudios no han hallado efecto respecto a sexo o raza en el volumen de distribución de la cafeína. La insuficiencia hepática medida por la creatinina sérica o los niveles de urea en suero no influyó el volumen de distribución.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio de eficacia

El ensayo randomizado doble ciego controlado con placebo realizado por Erenberg *et al*⁶ evaluó la eficacia y seguridad de citrato de cafeína para el tratamiento de Apnea del Prematuro (AOP por sus siglas en inglés). El estudio incluyó un total de 87 recién nacidos prematuros de 28-32 semanas de edad posterior a la concepción. Los bebés randomizados a la cafeína recibieron una dosis de carga de 20 mg / kg de citrato de cafeína IV. Una dosis diaria de mantenimiento de citrato de cafeína de 5 mg / kg se administró por vía intravenosa o por vía oral durante 10 días.

El punto final primario de eficacia fue de una reducción de al menos 50% en los episodios de apnea de los eventos de la base de referencia y la eliminación de la apnea. El citrato de cafeína fue significativamente más eficaz que el placebo en la reducción de los episodios apneicos en por lo menos un 50% en 6 días ($p <0.05$). El porcentaje de pacientes con una reducción en los episodios apneicos fue 68.9% de tratamiento activo comparado con 43.2% de placebo ($p = 0,02$). El citrato de cafeína también fue significativamente mejor en la eliminación de la apnea

en 5 días ($p <0.05$). El porcentaje de pacientes con eliminación de episodios apneicos fue de 24.4% de tratamiento activo comparado con 0% de placebo ($p = 0.005$).

Estudio de seguridad

El estudio de seguridad a largo plazo de Schmidt *et al*^{4,5} fue un estudio multinacional amplio que involucró a 2006 recién nacidos prematuros randomizados con un peso al nacer de 500 a 1.250 g en el que la cafeína se comparó con el placebo a corto y largo plazo para la seguridad del tratamiento con cafeína para la apnea de la prematuridad (AOP por sus siglas en inglés), para la prevención de la AOP o para facilitar la extubación. Los lactantes tratados recibieron una dosis de carga intravenosa de 20 mg / kg de citrato de cafeína seguido de una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg / kg IV o por vía oral. Si la apnea persiste, la dosis diaria de mantenimiento se podría aumentar a un máximo de 10 mg / kg.. La dosis de mantenimiento fue ajustada semanalmente por los cambios en el peso corporal.

Tabla 1: Resultados primarios y secundarios del estudio clínico de Schmidt *et al*⁴

RESULTADO PRIMARIO (a la edad corregida de 10 a 21 meses)	Valor de P	OTROS RESULTADOS (a la edad corregida de 10 a 21 meses)	Valor de P	RESULTADOS SECUNDARIOS A CORTO PLAZO (antes de la primer alta)	Valor de P
Compuesto		Retinopatía del prematuro		Muerte	0,75
Muerte o discapacidad	0,008	Todas las etapas	0,06	Displasia broncopulmonar	<0,001
Componentes		Retinopatía severa	0,01	Retinopatía del prematuro	0,09
Muerte antes de 18 meses	0,87	Parálisis cerebral	0,2	Daño cerebral	0,44
Parálisis cerebral	0,009	Epilepsia	0,85	Enterocolitis necrotizante	0,63
Retardo cognitivo	0,04	Percentil de altura	0,88	Terapia con medicamentos solamente para el cierre del conducto arterial persistente	<0,001
Pérdida severa de la audición	0,41	Percentil de peso	0,66	cierre quirúrgico del conducto arterial persistente	<0,001
Ceguera bilateral	0,58	Circunferencia de la cabeza	0,12		

INDICACIONES

CAFNEA INYECCIÓN y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL están indicados para el tratamiento de la apnea primaria de los recién nacidos prematuros.

CONTRAINDICACIONES

CAFNEA INYECCIÓN y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL están contraindicados en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a la cafeína o citrato.

PRECAUCIONES

Antes del tratamiento, es esencial que otras causas de apnea (por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad pulmonar primaria, anemia, sepsis, trastornos metabólicos, anomalías cardiovasculares, o apnea obstructiva) se descarten o se traten antes de iniciar la terapia con citrato de cafeína.

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central y en los casos de sobredosis de cafeína, se han informado convulsiones. CAFNEA INYECCIÓN y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL se deben utilizar con precaución en niños con trastornos convulsivos.

Los ensayos clínicos han indicado que puede producirse enterocolitis necrotizante en neonatos bajo tratamiento. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de enterocolitis necrotizante.

Efectos cardiovasculares

INYECCIÓN CAFNEA y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL deben usarse con precaución en los niños con enfermedad cardiovascular ya que se ha demostrado que la cafeína aumenta la frecuencia cardíaca, el gasto del ventrículo izquierdo, y el volumen sistólico.

Disfunción Renal y Hepática

CAFNEA INYECCIÓN y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL deben administrarse con precaución en niños con disfunción renal o hepática. En tales casos, la cafeína suero debe ser monitoreada y la administración de la dosis debe ajustarse para evitar la toxicidad potencial.

Enfermedad Gastroesofágica

INYECCIÓN CAFNEA y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL pueden relajar el esfínter esofágico inferior y aumentar la excreción de ácido gástrico lo que conduce a un aumento de episodios de reflujo gastroesofágico en los neonatos.

Efectos sobre la Fertilidad

Los estudios en animales son limitados, pero sugieren que la exposición neonatal a la cafeína no representa un peligro para una fertilidad posterior.

Uso en el embarazo

No aplicable.

Uso en la Lactancia

No aplicable. Si las madres están bebiendo cafeína que contiene fluidos, esto debe ser tomado en cuenta al determinar la dosis para el neonato.

Genotoxicidad

Los ensayos de mutagenicidad bacteriana y de mamífero *in vitro*, y de clastogenicidad *in vitro* e *in vivo* en general muestran resultados negativos para la cafeína. Se han observado respuestas positivas en algunas pruebas, pero estos estudios utilizan concentraciones extremas, dosis letales o métodos no validados. No se considera que CAFNEA represente un peligro genotóxico para los pacientes.

Carcinogénesis

En un pequeño número de estudios en animales la cafeína no mostró carcinogenicidad ni tumorigenicidad. En un estudio de carcinogenicidad realizado en ratas durante dos años, la cafeína (administrada como base) no aumentó la incidencia de tumores en dosis orales de hasta 102 mg / kg / día en machos y 170 mg / kg / día en hembras. La exposición sistémica en los animales a estas dosis se estima que es 2-6 veces mayor que en neonatos a la dosis de mantenimiento recomendada de 5 mg / kg / día de citrato de cafeína.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Hay pocos datos sobre las interacciones entre fármacos con cafeína en los recién nacidos prematuros. Sin embargo, CYP1A2 es la principal enzima responsable del metabolismo de la cafeína y existe el potencial de interacción entre la cafeína y fármacos que son sustratos para esta enzima o la inhiben o la reducen. Los estudios en adultos muestran que la administración conjunta de mexiletina, cimetidina, fluvoxamina, idrocilamida oral, metoxaleno oral y 5-metoxipsoraleno, enoxacina, tiabendazol, la artemisinina, fluconazol y terbinafina, verapamilo puede disminuir la eliminación de la cafeína. La coadministración de fenitoína puede aumentar la eliminación de la cafeína. La cafeína antagoniza los efectos de las benzodiazepinas. La cafeína aumenta los niveles tanto de la melatonina endógena y administrada por vía oral, como de la clozapina. La cafeína puede causar una reducción en la biodisponibilidad de la fluvoxamina. Se ha informado que la vida media de la eliminación de la cafeína aumenta y la depuración disminuye por la administración concomitante de antibacterianos, tales como la ciprofloxacina, enoxacina y ácido pipemídico, lomefloxacina, la norfloxacina y ofloxacina. Otras metilxantinas (teofilina, aminofilina) no deben utilizarse de forma concomitante.

EFFECTOS ADVERSOS

La enterocolitis necrotizante es un evento frecuente en los recién nacidos prematuros y debe ser investigado tanto si el bebé está recibiendo cafeína como si no.

Tabla 2: Porcentajes de los efectos adversos informados con más frecuencia según Erenberg *et al*⁶

Acontecimiento adverso	Grupo de tratamiento	
	Citrato de cafeína	Placebo
Reacción en el lugar de inyección	8,7	12,8
Trastorno perinatal (pequeñas aspiraciones, intolerancias alimentarias)	8,7	5,1
Constipación	17,4	20,5
Trastorno gastrointestinal (reflujo gastroesofágico, dilatación de asas de intestino)	4,3	7,7
Anemia	6,5	17,9
Hiponatremia	0	5,1
Erupción	8,7	7,7

En estudios no controlados se han informado los siguientes efectos:

SNC estimulación: es decir, irritabilidad, inquietud, nerviosismo.

Efectos cardiovasculares: taquicardia, aumento en el gasto ventricular izquierdo y aumento del volumen sistólico.

Efectos gastrointestinales: es decir, aumento de aspirado gástrico, intolerancia gastrointestinal.

Alteraciones en la glucosa sérica: hipoglucemia e hiperglucemia.

Efectos renales: aumento de la tasa de flujo urinario, aumento de la depuración de creatinina y aumento de la excreción de sodio y de calcio.

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos controlados de Schmidt *et al*^{4,5} han incluido taquicardia, taquipnea, nerviosismo, temblores, convulsiones inexplicables y vómitos. La cafeína redujo temporalmente el aumento de peso.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

CAFNEA INYECCIÓN Y CAFNEA SOLUCIÓN ORAL están destinados a ser utilizados en unidades especializadas neonatales. El producto es para un solo uso en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

Nota:

- Se debe realizar un control previo para asegurarse de que no se está administrando otra metilxantina (por ejemplo, teofilina y aminofilina).
- Si las madres han consumido fluidos que contengan cafeína, se deben medir los niveles séricos de cafeína antes de la administración, ya que la cafeína atraviesa fácilmente la placenta.
- La dosis que se expresa como cafeína base es la mitad de la dosis cuando se expresa como citrato de cafeína (por ejemplo, 20 mg de citrato de cafeína es equivalente a 10 mg de cafeína base).

Dosis de carga: citrato de cafeína 20 mg / kg de peso corporal por vía intravenosa utilizando una bomba de infusión de jeringa durante 30 minutos.

Dosis de mantenimiento: citrato de cafeína 5 mg / kg una vez al día hasta que cese la apnea o hasta que se considere que el tratamiento ya no es necesario. La dosis de mantenimiento se puede aumentar a un máximo de 10 mg / kg de citrato de cafeína una vez al día si la apnea persiste. La dosis de mantenimiento se debe ajustar semanalmente por los cambios en el peso corporal. Si se observan síntomas sugestivos de la toxicidad inducida por cafeína tales como taquicardia, taquipnea, nerviosismo, temblores y convulsiones inexplicables y vómitos, la dosis de citrato de cafeína puede ser reducida o detenida. La dosis de citrato de cafeína puede ser detenida o reducida por otras razones clínicas.

La dosis de mantenimiento se puede administrar por vía intravenosa (durante 10 minutos) usando CAFNEA INYECCIÓN o por vía oral usando CAFNEA SOLUCIÓN ORAL, una vez el bebé está tolerando la alimentación enteral completa. La dosis de mantenimiento comienza 24 horas después de la 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 ser necesario ajustar la dosis, según el criterio médico, tras 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. Es recomendable medir la concentración basal de cafeína en estos casos:
- 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.

SOBREDOSIS

Se ha suministrado hasta tres veces la dosis habitual sin efectos secundarios notables, excepto un aumento en el nerviosismo y una pérdida de peso que se normaliza luego que se detiene la terapia. Dosis más altas pueden causar fiebre, irritabilidad, falta de apetito, insomnio, taquipnea, nerviosismo, temblor fino de las extremidades, hipertonia, opistótonos, movimientos tónico-clónicos, movimientos no intencionales de la mandíbula y los labios, vómitos, hiperglucemia, elevado nitrógeno de urea en sangre, y elevada concentración de leucocitos total, convulsiones, secuelas neurológicas, taquicardia, dificultad respiratoria, insuficiencia cardíaca, distensión gástrica y acidosis.

Tratamiento de sobredosis. El tratamiento de sobredosis de cafeína es principalmente sintomático y de soporte. Se ha demostrado que los niveles de cafeína disminuyen después de la transfusión sanguínea. Las convulsiones pueden ser tratadas con la administración intravenosa de diazepam o un barbitúrico como pentobarbital sódico.

En Australia, contáctese con el Centro de Información de Venenos al 13 11 26 para obtener más información sobre el tratamiento de la sobredosis.

Tratamiento de la abstinencia. La abstinencia de cafeína: no se han reportado síntomas de abstinencia después de la terapia a corto plazo (menos de tres semanas).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y PRESENTACIÓN

CAFNEA INYECCIÓN: 40 mg de citrato de cafeína (equivalente a 20 mg de cafeína) por inyección de 2 ml presentada en un 2 ml vial claro disponible en un paquete de 10 viales. La inyección no contiene conservantes. El producto es para un solo uso en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

AUST R 153873

Código de producto Phebra - INJ101

CAFNEA SOLUCIÓN ORAL: 25 mg de citrato de cafeína (equivalente a 12,5 mg de cafeína) por cada 5 ml de solución estéril presentada en un vial claro de 7 ml, disponible en un paquete de 10 viales. La solución no contiene conservantes. El producto es para un solo uso en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

AUST R 153874

Código de producto Phebra - SOL026

Conservar por debajo de 30°C

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR

Phebra Pty Ltd, 19 Orion Road, Lane Cove West, Nueva Gales del Sur 2066, Australia.

Teléfono: 1-800 720 020

AGENDA POR ENVENENAMIENTO DE LA MEDICINA

No programado

FECHA DE LA PRIMERA INCLUSIÓN EN LA ARTG: 17 de marzo de 2010

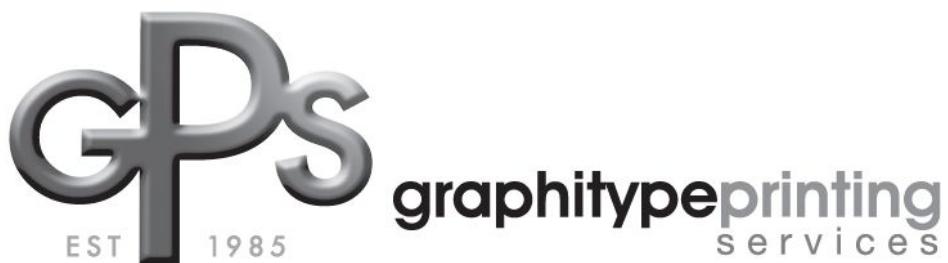
FECHA DE LA MODIFICACIÓN MÁS RECIENTE: 13 de junio de 2013

REFERENCIAS

1. M. P. De Carolis, C. Romagnoli, U. Muzii, G. Tortorolo, M. Chiarotti, Giovanni N. De, and A. Carnevale. Pharmacokinetic aspects of caffeine in premature infants. *Dev.Pharmacol.Ther.* 16 (3):117-122, 1991.
2. 6. C. Romagnoli, M. P. De Carolis, U. Muzii, E. Zecca, G. Tortorolo, M. Chiarotti, Giovanni N. De, and A. Carnevale. Effectiveness and side effects of two different doses of caffeine in preventing apnea in premature infants. *Ther. Drug Monit.* 14 (1):14-19, 1992.
3. H. S. Lee, Y. M. Khoo, Y. Chirino-Barcelo, K. L. Tan, and D. Ong. Caffeine in apnoeic Asian neonates: a sparse data analysis. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 54 (1):31-37, 2002.
4. B. Schmidt, R. S. Roberts, P. Davis, L. W. Doyle, K. J. Barrington, A. Ohlsson, A. Solimano, and W. Tin. Caffeine therapy for apnoea of prematurity. *N.Engl.J.Med.* 354 (20):2112-2121, 2006.
5. B. Schmidt, R. S Roberts, P. Davis, L. W Doyle, K. J Barrington, A. Ohlsson, A. Solimano, W. Tin. Long-term effects of caffeine therapy for apnoea of prematurity. *N Engl J Med.* 357 (19):1893-902, 2007.
6. A. Erenberg, R. D. Leff, D. G. Haack, K. W. Mosdell, G. M. Hicks, and B. A. Wynne. Caffeine citrate for the treatment of apnoea of prematurity: a doubleblind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy* 20 (6):644-652, 2000.
6. A. Erenberg, R. D. Leff, D. G. Haack, K. W. Mosdell, G. M. Hicks y B. A. Wynne. El citrato de cafeína para el tratamiento de la apnea del prematuro: un estudio controlado con placebo DoubleBlind. *La farmacoterapia* 20 (6): 644-652, 2000.

Cafnea, Phebra y el símbolo Phi son marcas registradas de Phebra Pty Ltd, 19 Orion Road, Lane Cove West, Nueva Gales del Sur 2066, Australia

PiINJ101 / SOL026.02



ESTA PRUEBA ES UNA ESPECIFICACIÓN PARA DISEÑO DE IMPRESIÓN. ESTAS ESPECIFICACIONES SE EXPIDEN Y PUEDEN MODIFICARSE POSTERIORMENTE

Trabajo No: 64470

Fecha: 26/11/2015

Cliente: Phebra

Número de Pi: PiINJ101 / SOL026.02

Nombre del producto: Cafnea® inyección. Inyección de citrato de cafeína de 40 mg / 2 ml equivalente 20 mg / 2 ml de cafeína

Cafnea® Solución Oral. Solución oral de citrato de cafeína de 25 mg / 5 ml equivalente a 12,5 mg / 5 ml de cafeína. Prospecto

Borrador: 1

Tamaño: 240 x 280 mm

Tamaño plegado: 80 x 35 mm

Tipo mínimo: 6 pt o 1.5mm

Colores usados: • Negro

01/07/2013 **Material Gráfico**

Material gráfico de pie utilizado cambió ™ a ®

Modificar el número Pi a: PiINJ101 / SOL026.02

TÉRMINOS Y CONDICIONES "Cuando el comprador apruebe cualquier material gráfico o pruebas presentadas por la empresa, la empresa no será responsable de los errores o imprecisiones que posteriormente se descubran en el producto o en

cualquier trabajo realizado o producido por la empresa en el curso de la fabricación del producto.”

He verificado esta prueba para proceder con la fabricación.

Firma del cliente:.....

Fecha:.....