

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gencebok 10 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 10 mg de citrato de cafeína (equivalentes a 5 mg de cafeína).

Cada ampolla de 1 ml contiene 10 mg de citrato de cafeína (equivalentes a 5 mg de cafeína).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución acuosa límpida e incolora, con un pH de 4,8 y una osmolalidad de 65 a 95 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la apnea primaria de los recién nacidos prematuros.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con citrato de cafeína debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia 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.

Posología

La posología recomendada para los lactantes no tratados previamente es una dosis de carga de 20 mg de citrato de cafeína por kg de peso corporal, administrada mediante perfusión intravenosa lenta durante 30 minutos, empleando una bomba de perfusión con jeringa u otro dispositivo de perfusión volumétrico. Transcurrido un intervalo de 24 horas, pueden administrarse dosis de mantenimiento de 5 mg por kg de peso corporal mediante perfusión intravenosa lenta durante 10 minutos cada 24 horas. Otra opción consiste en administrar dosis de mantenimiento de 5 mg por kg de peso corporal por vía oral, por ejemplo, a través de una sonda nasogástrica, cada 24 horas.

La dosis de carga y las dosis de mantenimiento de citrato de cafeína recomendadas se muestran en la tabla siguiente, en la que se aclara la relación entre el volumen de inyección y la dosis administrada expresada como citrato de cafeína.

La dosis expresada como cafeína base es la mitad de la dosis expresada como citrato de cafeína (10 mg de citrato de cafeína equivalen a 5 mg de cafeína base).

	Dosis de citrato de cafeína (volumen)	Dosis de citrato de cafeína (mg/kg de peso corporal)	Vía	Frecuencia
Dosis de carga	2,0 ml/kg de peso corporal	20 mg/kg de peso corporal	Perfusión intravenosa (durante 30 minutos)	Una vez
Dosis de mantenimiento*	0,5 ml/kg de peso corporal	5 mg/kg de peso corporal	Perfusión intravenosa (durante 10 minutos) o administración oral	Cada 24 horas*

* Empezando 24 horas después de la dosis de carga

Podrá administrarse una segunda dosis de carga de 10-20 mg/kg después de 24 horas a los recién nacidos prematuros que tengan una respuesta clínica insuficiente a la dosis de carga recomendada. Puede considerarse la conveniencia de administrar dosis de mantenimiento superiores, de 10 mg/kg de peso corporal, en caso de respuesta insuficiente, teniendo en cuenta el potencial de acumulación de cafeína a consecuencia de la prolongada semivida que este compuesto tiene en recién nacidos prematuros y la cada vez mayor capacidad de metabolización de la cafeína en relación con la edad postmenstrual (véase la sección 5.2). Cuando esté clínicamente indicado, se vigilará la concentración plasmática de cafeína. Puede ser necesario reconsiderar el diagnóstico de apnea del prematuro si el paciente no responde adecuadamente a una segunda dosis de carga o a una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día (véase la sección 4.4).

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 (ver las secciones 4.4 y 5.2)
- 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 (ver sección 4.5)
- 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 (ver sección 4.4)
- 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 (ver sección 5.2).

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 suele continuarse hasta que el lactante alcanza una edad posmenstrual 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 parecía ser mayor que en los recién nacidos prematuros que no presentaban insuficiencia orgánica (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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 (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

El citrato de cafeína puede administrarse mediante perfusión intravenosa y por vía oral. El medicamento no debe administrarse mediante inyección intramuscular, subcutánea, intratecal ni 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 (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Apnea

La apnea del prematuro es un diagnóstico de exclusión. Hay que descartar otras causas de apnea (p. ej., trastornos del sistema nervioso central, neumopatía primaria, anemia, sepsis, trastornos metabólicos, anomalías cardiovasculares o apnea obstructiva) o tratarlas debidamente antes de empezar el tratamiento con citrato de cafeína. La falta de respuesta al tratamiento con cafeína (que se confirmará en caso necesario determinando la concentración plasmática) podría indicar otra causa de la apnea.

Consumo de 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 citrato de cafeína, ya que la cafeína atraviesa fácilmente la placenta y pasa a la circulación fetal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Las madres lactantes de recién nacidos tratados con citrato de cafeína no deberán ingerir alimentos, bebidas ni medicamentos que contengan cafeína (ver sección 4.6), pues la cafeína se excreta en la leche materna (ver sección 5.2).

Teofilina

En los recién nacidos tratados previamente con teofilina, antes del comienzo del tratamiento con citrato de cafeína es necesario determinar la concentración plasmática basal de cafeína, porque los lactantes prematuros metabolizan la teofilina en cafeína.

Crisis convulsivas

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central y se han comunicado crisis convulsivas en casos de sobredosis de cafeína. Deberá extremarse la precaución si se administra citrato de cafeína a recién nacidos con trastornos convulsivos.

Reacciones cardiovasculares

Se ha demostrado en estudios publicados que la cafeína incrementa la frecuencia cardiaca, el volumen de salida ventricular izquierdo y el volumen sistólico. Por consiguiente, el citrato de cafeína deberá usarse con precaución en los recién nacidos con enfermedad cardiovascular conocida. Existen datos de que la cafeína causa taquiarritmias en las personas propensas. En los recién nacidos, suele tratarse de una taquicardia sinusal simple. Si se han observado alteraciones extrañas del ritmo en una cardiotocografía (CTG) realizada antes del nacimiento del niño, el citrato de cafeína deberá administrarse con precaución.

Alteración renal y hepática

El citrato de cafeína deberá administrarse con precaución a los recién nacidos prematuros con disfunción 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 (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2). 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 (ver sección 4.8).

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los recién nacidos prematuros la cafeína se convierte en teofilina y viceversa. Estos principios activos no deben usarse de forma simultánea.

La isoenzima 1A2 del citocromo P450 (CYP4501A2) es la enzima más importante que participa en el metabolismo de la cafeína en el ser humano. En consecuencia, la cafeína podría interactuar con principios activos que son sustratos de la CYP1A2, inhiben la CYP1A2 o inducen la CYP1A2. Sin

embargo, el metabolismo de la cafeína en los recién nacidos prematuros es reducido debido a que el sistema enzimático hepático todavía es inmaduro.

Aunque existen pocos datos sobre las interacciones de la cafeína con otros principios activos en los recién nacidos prematuros, podría ser necesario reducir la dosis de citrato de cafeína tras la administración conjunta de principios activos que disminuyan la eliminación de cafeína en los adultos (p. ej., cimetidina y ketoconazol) y administrar dosis más altas de citrato de cafeína tras la administración conjunta de principios activos que incrementen la eliminación de cafeína (p. ej., fenobarbital y fenitoína). Cuando existan dudas acerca de las posibles interacciones, deberá determinarse la concentración plasmática de cafeína.

Dado que la proliferación bacteriana en el intestino provoca la aparición de enterocolitis necrosante, la administración conjunta de citrato de cafeína con medicamentos que suprimen la secreción de ácido gástrico (antagonistas del receptor H₂ de la histamina o inhibidores de la bomba de protones) podría, en teoría, elevar el riesgo de enterocolitis necrosante (ver las secciones 4.4 y 4.8).

El uso concomitante de cafeína y doxapram podría potenciar sus efectos estimuladores sobre los sistemas cardiorrespiratorio y nervioso central. Cuando esté indicado el uso concomitante, deberán controlarse atentamente el ritmo cardíaco y la presión arterial.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 (ver sección 5.3).

Lactancia

La cafeína se excreta en la leche humana y atraviesa fácilmente la placenta pasando a la circulación fetal (ver sección 5.2).

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 citrato de cafeína (ver sección 4.4).

Fertilidad

Los efectos sobre la reproducción observados en animales no son relevantes para la indicación en la población de bebés prematuros (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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 pueden obligar a medir la concentración plasmática del fármaco y a reducir la dosis.

Tabla 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).

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Sepsis	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiper glucemia	Frecuente
	Hipoglucemia, retraso del crecimiento, intolerancia a la alimentación	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	Poco frecuente
	Irritabilidad, nerviosismo, inquietud, lesión cerebral	No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	No conocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuente
	Arritmia	Poco frecuente
	Aumento del volumen de salida ventricular izquierdo y del volumen sistólico	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Regurgitación, aumento de la aspiración del contenido gástrico, 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, descenso de la tiroxina	No conocida

Descripción de determinadas reacciones adversas

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.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo del citrato de cafeína en 85 lactantes prematuros (ver sección 5.1), se diagnosticó enterocolitis necrosante en la fase enmascarada del estudio a dos lactantes que recibían el tratamiento activo y a uno del grupo placebo, y a tres lactantes tratados con cafeína durante la fase abierta del estudio. Tres de los lactantes que presentaron enterocolitis necrosante durante el estudio fallecieron. En un gran estudio multicéntrico (n=2006) en el que se investigaba el resultado a largo plazo de lactantes prematuros tratados con citrato de cafeína (ver sección 5.1), no se demostró que la frecuencia de la enterocolitis necrosante aumentara en el grupo tratado con cafeína en comparación con el grupo placebo. Igual que ocurre con todos los lactantes prematuros, es necesario controlar atentamente a los tratados con citrato con cafeína para detectar la aparición de enterocolitis necrosante (ver sección 4.4).

Se han observado lesión cerebral, convulsión y sordera, pero fueron más frecuentes en el grupo placebo.

La cafeína puede suprimir la síntesis de eritropoyetina y, por tanto, reducir la concentración de hemoglobina con el tratamiento prolongado.

Se han registrado descensos transitorios de la tiroxina (T4) en lactantes al comienzo del tratamiento, pero no continuaron con el tratamiento mantenido.

Los datos disponibles no indican reacciones adversas a largo plazo del tratamiento con cafeína en los recién nacidos por lo que se refiere al desarrollo neurológico, retraso del crecimiento, aparatos cardiovascular y digestivo o sistema endocrino. Aparentemente, la cafeína no agrava la hipoxia cerebral ni empeora los posibles daños resultantes, aunque no puede descartarse esta posibilidad.

Otras poblaciones especiales

En un estudio de seguridad post-autorización en el que participaron 506 recién nacidos prematuros tratados con citrato de cafeína, se recopilaron datos de seguridad de 31 recién nacidos muy prematuros con insuficiencia hepática/renal. Las reacciones adversas parecieron manifestarse con mayor frecuencia en este subgrupo de recién nacidos que en los recién nacidos que no presentaban insuficiencia orgánica. En la mayoría de los casos se observaron trastornos cardíacos (taquicardia, incluido un único caso de arritmia).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 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 hiperglucemia, hipopotasemia, temblor fino de las extremidades, inquietud, hipertonia, opistótonos, movimientos tonicoclónicos, crisis convulsivas, taquipnea, taquicardia, vómitos, irritación gástrica, hemorragia digestiva, pirexia, nerviosismo, aumento de la urea en sangre y del recuento de leucocitos y movimientos involuntarios de la mandíbula y los labios. Se ha notificado un caso de sobredosis de cafeína complicado por la aparición de hemorragia intraventricular y secuelas neurológicas a largo plazo. 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 ha comprobado que la concentración plasmática de cafeína disminuye tras una exanguinotransfusión. Las convulsiones pueden tratarse mediante la administración intravenosa de antiepilépticos (diazepam o un barbitúrico como el pentobarbital sódico o el fenobarbital).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, derivados de la xantina, código ATC: N06BC01

Mecanismo de acción

La cafeína está relacionada estructuralmente con las metilxantinas teofilina y teobromina. La mayoría de sus efectos se ha atribuido al antagonismo de los receptores de adenosina, subtipos A₁ y A_{2A}, demostrado mediante ensayos de unión a receptores y observado en concentraciones que se aproximan a las alcanzadas terapéuticamente en esta indicación.

Efectos farmacodinámicos

La acción principal de la cafeína es la estimulación del SNC. Ésta es la base de su efecto en la apnea del prematuro, para la que se han propuesto diversos mecanismos de acción, entre otros: (1) estimulación del centro respiratorio, (2) aumento de la ventilación por minuto, (3) disminución del umbral hasta la hipercapnia, (4) aumento de la respuesta a la hipercapnia, (5) incremento del tono del músculo esquelético, (6) descenso de la fatiga del diafragma, (7) aumento del metabolismo y (8) elevación del consumo de oxígeno.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica del citrato de cafeína se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que se comparó el citrato de cafeína con placebo en 85 lactantes prematuros (edad de gestación de 28 a <33 semanas) con apnea del prematuro. Los lactantes recibieron una dosis de carga de 20 mg/kg de citrato de cafeína por vía intravenosa. Después se administró una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg/kg de citrato de cafeína por vía intravenosa u oral (a través de una sonda de alimentación) durante un máximo de 10-12 días. El protocolo permitía el “rescate” con citrato de cafeína administrado de forma abierta si la apnea continuaba sin control. En estos casos, los lactantes recibieron una segunda dosis de carga de 20 mg/kg de citrato de cafeína después del día 1 de tratamiento y antes del día 8.

El número de días sin apnea fue mayor en el grupo de tratamiento con citrato de cafeína (3,0 días frente a 1,2 días en el grupo placebo; p=0,005); además, el porcentaje de pacientes sin episodios de apnea durante ≥ 8 días también fue mayor (22 % con cafeína frente al 0 % con placebo).

En un amplio estudio multicéntrico y controlado con placebo realizado recientemente (n=2006) se investigaron los resultados a corto y largo plazo (18-21 meses) de lactantes prematuros tratados con citrato de cafeína. Los lactantes a los que se había asignado citrato de cafeína recibieron una dosis de carga intravenosa de 20 mg/kg seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 5 mg/kg. Si la apnea persistía, la dosis diaria de mantenimiento podía aumentarse hasta 10 mg/kg como máximo. La dosis de mantenimiento se ajustó una vez a la semana en función del cambio de peso, y podía administrarse por vía oral cuando el lactante toleraba la alimentación enteral total. El tratamiento con cafeína redujo la tasa de displasia broncopulmonar [razón de posibilidades (IC 95 %) de 0,63 (0,52 a 0,76)] y mejoró la tasa de supervivencia sin afectación del desarrollo neurológico [razón de posibilidades (IC 95 %) de 0,77 (0,64 a 0,93)].

La magnitud y la dirección del efecto de la cafeína sobre la muerte y la discapacidad variaron en función del grado de soporte respiratorio que necesitaban los lactantes en el momento de la aleatorización, e indicaron un mayor efecto beneficioso para los lactantes que recibieron soporte [razón de posibilidades (IC 95 %) para la muerte y discapacidad, ver la tabla siguiente].

Muerte o discapacidad por subgrupo de apoyo respiratorio al comienzo del estudio

Subgrupos	Razón de posibilidades (IC 95 %)
Sin soporte respiratorio	1,32 (0,81 a 2,14)
Soporte no invasivo	0,73 (0,52 a 1,03)
Tubo endotraqueal	0,73 (0,57 a 0,94)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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_{\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 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 (ver las secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Citrato sódico
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni administrarse de forma concomitante en la misma vía intravenosa que otros medicamentos, excepto los mencionadas en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Una vez abierta la ampolla, el medicamento debe utilizarse de inmediato.

Se ha demostrado la compatibilidad física y química de la solución diluida durante 24 horas a 25°C. 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del producto diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de 1 ml de vidrio de tipo I transparente sellada con 2 anillas azules a modo de código.
Envase de 50 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deberá observarse estrictamente una técnica aséptica durante la manipulación del medicamento, ya que no contiene conservantes.

Gencenok debe inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar la presencia de partículas y cambios de color. Las ampollas que contengan una solución que haya cambiado de color o partículas visibles se deben desechar.

Gencebok 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.

La solución diluida debe ser límpida e incolora. Las soluciones parenterales diluidas y sin diluir tienen que inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar la presencia de partículas y cambios de color. La solución no se debe usar si el preparado presenta cambios de color o partículas extrañas.

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.

Ninguna precaución especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles - Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1465/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/Agosto/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes.

Cenexi
52 rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay Sous-Bois
Francia

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización acordará con las autoridades competentes nacionales el texto definitivo de una tarjeta adecuada para la colocación en unidades de cuidados intensivos neonatales. La tarjeta contendrá los siguientes elementos clave y se suministrará a todas las unidades

de cuidados intensivos neonatales en las que sea probable que se utilice el medicamento en el momento de su lanzamiento:

- Que Gencebok está indicado para el tratamiento de la apnea primaria.
- Que el tratamiento con Gencebok debe administrarse en una unidad de cuidados intensivos neonatales y ha de iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales.
- Detalles de las dosis de inicio y mantenimiento e indicación de que la cafeína, por su prolongada semivida, puede acumularse en los recién nacidos prematuros.
- Que la dosis de cafeína expresada como cafeína base es la mitad de la dosis expresada como cafeína citrato (10 mg de cafeína citrato equivalen a 5 mg de cafeína base) y que en la prescripción debe indicarse claramente que ha de administrarse cafeína citrato.
- Que Gencebok contiene 10 mg de citrato de cafeína, equivalentes a 5 mg de cafeína base, y debe administrarse siguiendo este esquema posológico:

	Dosis de citrato de cafeína (volumen)	Dosis de citrato de cafeína (mg/kg de peso corporal)	Vía	Frecuencia
Dosis de carga	2,0 ml/kg de peso corporal	20 mg/kg de peso corporal	Perfusión intravenosa (durante 30 minutos)	Una vez
Dosis de mantenimiento*	0,5 ml/kg de peso corporal	5 mg/kg de peso corporal	Perfusión intravenosa (durante 10 minutos) o administración oral	Cada 24 horas*

* Empezando 24 horas después de la dosis de carga

- Que el medicamento debe utilizarse inmediatamente después de abrir la ampolla y que el contenido de ésta que no se utilice debe desecharse.
- Que puede ser necesario medir la concentración plasmática basal debido al mayor riesgo de toxicidad si:
 - o el recién nacido ha recibido tratamiento previo con teofilina;
 - o la madre ha consumido una cantidad elevada de cafeína antes del parto o antes de dar el pecho.
- Que la cafeína y la teofilina no deben utilizarse de forma concomitante.
- Que si se utilizan cafeína y doxapram de forma concomitante, hay que vigilar estrechamente al paciente.
- Que puede ser necesario vigilar la cafeína en plasma y ajustar la dosis en situaciones de riesgo para el niño prematuro, como las siguientes:
 - o hepatitis colestásica;
 - o insuficiencia renal considerable;
 - o convulsiones;
 - o patologías cardíacas;
 - o edad gestacional inferior a 28 semanas y/o peso inferior a 1.000 g, en particular si recibe nutrición parenteral;
 - o administración concomitante de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la cafeína.
- Que pueden producirse afecciones cardíacas (incluidas arritmias) en recién nacidos con una patología cardíaca previa.

- Que todas las sospechas de reacciones adversas deben notificarse de conformidad con los requisitos nacionales de notificación.
- En particular, si se sospecha la asociación entre convulsiones, crisis epilépticas, enterocolitis necrótica, síntomas y signos de abstinencia de cafeína, disminución anómala del aumento de peso del lactante o interacciones con otros medicamentos y el uso de cafeína citrato, debe notificarse este hecho a <nombre y dirección locales de Gennisium Pharma.>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gencebok 10 mg/ml solución para perfusión
Citrato de cafeína
(equivalente a 5 mg/ml de cafeína base)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla de 1 ml contiene 10 mg de citrato de cafeína (equivalentes a 5 mg de cafeína base).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido cítrico monohidrato, citrato sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
50 ampollas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa
Vía oral
Para un solo uso.

6 ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

El medicamento debe usarse inmediatamente después de abrirlo o diluirlo.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Debe desecharse la solución no usada.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles - Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1465/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gencebok 10 mg/ml perfusión
Citrato de cafeína
(equivalente a 5 mg/ml de cafeína base)
Vía IV/oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Gencebok 10 mg/ml solución para perfusión citrato de cafeína

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Gencebok y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar el tratamiento de su hijo con Gencebok
3. Cómo usar Gencebok
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Gencebok
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Gencebok y para qué se utiliza

Gencebok contiene como principio activo citrato de cafeína, que es un estimulante del sistema nervioso central que pertenece a un grupo de medicamentos llamados metilxantinas.

Gencebok se utiliza en el tratamiento de la interrupción de la respiración en los bebés prematuros (apnea primaria de los recién nacidos prematuros).

Estos breves periodos durante los cuales los bebés prematuros dejan de respirar se deben a que el centro respiratorio del niño no está totalmente desarrollado.

Se ha observado que este medicamento reduce el número de episodios de interrupción de la respiración en recién nacidos prematuros.

2. Qué necesita saber antes de empezar el tratamiento de su hijo con Gencebok

No use Gencebok:

- si su hijo recién nacido es alérgico al citrato de cafeína o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo antes de empezar el tratamiento con Gencebok.

Antes de comenzar el tratamiento de la apnea del prematuro con Gencebok, el médico de su hijo deberá haber descartado o tratado adecuadamente otras causas de la apnea.

Gencebok debe usarse con precaución. Informe al médico de su hijo:

- Si su hijo sufre crisis convulsivas
- Si su hijo padece alguna enfermedad cardíaca
- Si su hijo tiene problemas de riñón o de hígado
- Si su hijo tiene regurgitación frecuente
- Si su hijo produce más orina de la normal
- Si su hijo no muestra un aumento de peso suficiente o no come lo suficiente
- Si usted (la madre) consumió cafeína antes del parto

Uso de Gencebok con otros medicamentos

Informe al médico de su hijo si éste está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe al médico de su hijo en caso de que éste haya sido tratado previamente con teofilina.

No utilice los medicamentos indicados a continuación durante el tratamiento con Gencebok sin hablar antes con el médico de su hijo. Es posible que el médico tenga que ajustar la dosis o cambiar uno de los medicamentos por otro distinto:

- teofilina (se usa para tratar las dificultades respiratorias)
- doxapram (se usa para tratar las dificultades respiratorias)
- cimetidina (se usa para tratar las enfermedades del estómago)
- ketoconazol (se usa para tratar las infecciones por hongos)
- fenobarbital (se usa para tratar la epilepsia)
- fenitoína (se usa para tratar la epilepsia)

Este medicamento podría elevar el riesgo de enfermedad intestinal grave que cursa con deposiciones sanguinolentas (enterocolitis necrosante) cuando se administra con ciertos fármacos usados para tratar enfermedades del estómago (como los antagonistas del receptor H₂ de la histamina o los inhibidores de la bomba de protones que reducen la secreción de ácido gástrico).

Embarazo y lactancia

Si usted (la madre) está en periodo de lactancia mientras su hijo recibe tratamiento con Gencebok, no debería beber café ni tomar otros productos con un contenido elevado en cafeína, ya que la cafeína pasa a la leche materna.

Gencebok contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que puede decirse que prácticamente no tiene sodio.

3. Cómo usar Gencebok

Gencebok únicamente debe utilizarse en una unidad de cuidados intensivos neonatales que disponga de instalaciones adecuadas para la observación y monitorización de los pacientes. El tratamiento debe instaurarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en cuidados intensivos neonatales.

Dosis

El médico de su hijo le recetará la cantidad correcta de Gencebok basándose en el peso de su hijo.

La dosis inicial es de 20 mg por kg de peso corporal (equivalentes a 2 ml por kg de peso corporal).

La dosis de mantenimiento es de 5 mg por kg de peso corporal (equivalentes a 0,5 ml por kg de peso corporal) cada 24 horas.

Vía y forma de administración

Gencebok debe administrarse mediante perfusión intravenosa controlada, empleando una bomba de perfusión con jeringa u otro dispositivo de perfusión volumétrico. Este método se conoce también como “goteo”.

Algunas de las dosis (dosis de mantenimiento) pueden administrarse por vía oral.

Es posible que el médico de su hijo tenga que controlar la concentración de cafeína mediante análisis de sangre periódicos a lo largo del tratamiento para evitar la toxicidad.

Duración del tratamiento

El médico de su hijo decidirá exactamente cuánto tiempo debe durar el tratamiento de su hijo con Gencebok. Si su hijo se mantiene sin crisis de apnea durante 5 a 7 días, el médico interrumpirá el tratamiento.

Si su hijo recibe más Gencebok del que debe

Su hijo podría presentar fiebre, respiración rápida (taquipnea), nerviosismo, temblores musculares, vómitos, elevación del azúcar de la sangre (hiperglucemia), descenso del potasio de la sangre (hipopotasemia), concentración sanguínea elevada de ciertas sustancias químicas (urea), número elevado de ciertas células de la sangre (leucocitos) y crisis convulsivas si recibe más citrato de cafeína del que debiera.

En estos casos, deberá suspenderse de inmediato el tratamiento con Gencebok y el médico de su hijo tendrá que tratar la sobredosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Sin embargo, es difícil distinguirlos de las complicaciones frecuentes aparecidas en los bebés prematuros y de las complicaciones propias de la enfermedad.

Es posible que su hijo presente algunas de las reacciones siguientes durante el tratamiento con Gencebok:

Efectos adversos graves

Efectos adversos cuya frecuencia no puede calcularse a partir de los datos disponibles.

- enfermedad intestinal grave con deposiciones sanguinolentas (enterocolitis necrosante).

Los siguientes otros efectos adversos también pueden ser considerados como graves por el médico de su hijo en el contexto de la evaluación clínica global.

Otros efectos adversos

Efectos adversos observados de forma **frecuente** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- reacciones inflamatorias locales en el lugar de la perfusión
- trastornos cardíacos como aceleración de los latidos cardíacos (taquicardia)
- alteraciones en la concentración de azúcar en la sangre o el suero sanguíneo (hiperglucemia)

Efectos adversos observados de forma **poco frecuente** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- estimulación del sistema nervioso central, por ejemplo convulsiones
- trastornos cardíacos como irregularidad de los latidos cardíacos (arritmia)

Efectos adversos observados de forma **rara** (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- reacciones alérgicas

Efectos adversos cuya frecuencia no puede calcularse a partir de los datos disponibles:

- infección de la sangre (sepsis)
- alteraciones del azúcar de la sangre o el suero (hipoglucemia), retraso del crecimiento, intolerancia a la alimentación
- estimulación del sistema nervioso central, como irritabilidad, nerviosismo e inquietud; lesión cerebral
- sordera
- regurgitación, aumento de la aspiración del contenido del estómago
- aumento del volumen de orina, incremento de ciertos componentes de la orina (sodio y calcio)

- alteraciones en los análisis de sangre (reducción de la hemoglobina después del tratamiento prolongado y disminución de la hormona tiroidea al comienzo del tratamiento)

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo recién nacido experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Gencebok

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Las ampollas de todas las soluciones parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar la presencia de partículas. Una vez abierta la ampolla, el medicamento debe utilizarse de inmediato.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gencebok

- El principio activo es citrato de cafeína.

Cada ml contiene 10 mg de citrato de cafeína (equivalentes a 5 mg/ml de cafeína base).

Cada ampolla de 1 ml contiene 10 mg de citrato de cafeína (equivalentes a 5 mg de cafeína base).

- Los demás componentes son ácido cítrico, citrato sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Gencebok es una solución para perfusión.

Gencebok es una solución límpida e incolora que se presenta en ampollas de vidrio con 2 anillas azules a modo de código. Cada caja contiene 50 ampollas.

Titular de la autorización de comercialización

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - Francia

Responsable de la fabricación (aprobación de los lotes)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Francia

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Gennisium Pharma
Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

България

Gennisium Pharma
Тел.: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Česká republika

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Danmark

Nordic Prime ApS
Tlf.: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Deutschland

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Eesti

UAB PharmaDIA
Tel: +370 69 94 76 12
info@pharmadia.eu

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: +30 213 02 33 913
info@specialtytherapeutics.gr

España

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

France

Gennisium Pharma
Tél: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Hrvatska

Gennisium Pharma

Lietuva

UAB PharmaDIA
Tel: +370 69 94 76 12
info@pharmadia.eu

Luxembourg/Luxemburg

Gennisium Pharma
Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Magyarország

Gennisium Pharma
Tel.: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Malta

Cherubino
Tel: +365 2134 3270
info@cherubino.com.mt

Nederland

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Norge

Nordic Prime ApS
Tlf: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Österreich

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Polska

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Portugal

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

România

Euromedex

Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Ireland

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Ísland

Nordic Prime ApS
Sími: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Italia

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Κύπρος

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: + 30 213 02 33 913
info@specialtytherapeutics.gr

Latvija

UAB PharmADIA
Tel: +370 69 94 76 12
info@pharmadia.eu

Tel: 0745.038.006
medinfo_romania@euromedex.com

Slovenija

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Slovenská republika

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90
info@gennisium.com

Suomi/Finland

Nordic Prime ApS
Puh/Tel: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Sverige

Nordic Prime ApS
Tel: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Si desea información detallada, consulte la ficha técnica de Gencebok adjunta.