

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gencebok 10 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 10 mg de citrato de cafeína (equivalente a 5 mg de cafeína).

Cada ampola de 1 ml contém 10 mg de citrato de cafeína (equivalente a 5 mg de cafeína).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução aquosa límpida e incolor com pH = 4,8 e uma osmolalidade de 65 a 95 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da apneia primária em recém-nascidos prematuros.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com citrato de cafeína deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência em cuidados intensivos neonatais. O tratamento só deve ser administrado numa unidade de cuidados intensivos neonatais que esteja equipada com instalações adequadas para a vigilância e acompanhamento dos doentes.

Posologia

A posologia recomendada em lactentes que não tenham sido tratados previamente é uma dose de 20 mg de citrato de cafeína por kg de peso corporal, administrada por perfusão intravenosa lenta ao longo de 30 minutos, utilizando uma bomba de perfusão com seringa ou outro dispositivo de perfusão com doseador. Após um intervalo de 24 horas, podem administrar-se doses de manutenção de 5 mg por kg de peso corporal, por perfusão intravenosa lenta ao longo de 10 minutos cada 24 horas. Em alternativa, podem administrar-se doses de manutenção de 5 mg por kg de peso corporal por via oral, através, por exemplo, de um tubo nasogástrico cada 24 horas.

A dose inicial e as doses de manutenção recomendadas de citrato de cafeína figuram no seguinte quadro, que clarifica a relação entre os volumes injetados e as doses administradas expressas em citrato de cafeína.

A dose expressa em cafeína base é metade da dose expressa em citrato de cafeína (10 mg de citrato de cafeína equivalem a 5 mg de cafeína base).

	Dose de citrato de cafeína (Volume)	Dose de citrato de cafeína (mg/kg de peso corporal)	Via	Frequência
Dose inicial	2,0 ml/kg de peso corporal	20 mg/kg de peso corporal	Perfusão intravenosa (ao longo de 30 minutos)	Uma vez
Dose de manutenção	0,5 ml/kg de peso corporal	5 mg/kg de peso corporal	Perfusão intravenosa (ao longo de 10 minutos) ou administração oral	Cada 24 horas*

* A começar 24 horas após a dose inicial.

Em recém-nascidos prematuros com insuficiente resposta clínica à dose inicial recomendada, pode ser dada uma segunda dose inicial de 10-20 mg/kg, máximo, passadas 24 horas.

Poderão ser consideradas doses de manutenção mais altas de 10 mg/kg de peso corporal no caso de resposta insuficiente, tendo em consideração o potencial para acumulação de cafeína devido à semivida longa em recém-nascidos prematuros e à capacidade progressivamente crescente para metabolizar cafeína em relação à idade pós-menstrual (ver secção 5.2). Onde for clinicamente indicado, os níveis plasmáticos de cafeína devem ser monitorizados. O diagnóstico de apneia de prematuridade poderá necessitar de ser reconsiderado se os doentes não responderem adequadamente a uma segunda dose inicial ou dose de manutenção de 10 mg/kg/dia (ver secção 4.4).

Ajustes posológicos e monitorização

Poderá ser necessário monitorizar periodicamente as concentrações plasmáticas de cafeína ao longo do tratamento, em casos de resposta clínica incompleta ou se existirem sinais de toxicidade.

Além disso, poderá ser necessário ajustar as doses de acordo com o critério do médico, na sequência de acompanhamento de rotina das concentrações plasmáticas de cafeína nas seguintes situações de risco:

- lactentes muito prematuros (<28 semanas de idade gestacional e/ou peso corporal <1000 g) particularmente quando alimentados por via parentérica
 - lactentes com disfunção hepática e renal (ver secções 4.4 e 5.2)
 - lactentes com convulsões
 - lactentes com doença cardíaca diagnosticada e com significado clínico
 - lactentes que recebem coadministração de medicamentos que se sabe interferirem com o metabolismo da cafeína (ver secção 4.5)
 - lactentes cujas mães consomem cafeína durante a produção de leite materno para a amamentação.
- É aconselhável medir os níveis iniciais (*baseline*) de cafeína em:
- lactentes cujas mães ingeriram grandes quantidades de cafeína antes do parto (ver secção 4.4)
 - lactentes que foram anteriormente tratados com teofilina, a qual é metabolizada em cafeína.

A cafeína possui uma semivida prolongada em recém-nascidos prematuros, existindo a possibilidade de acumulação, o que pode requerer o acompanhamento dos lactentes tratados durante um longo período (ver secção 5.2).

Devem colher-se amostras de sangue para monitorização, imediatamente antes da dose seguinte, no caso de ineficácia da terapêutica, e 2 a 4 horas após a dose anterior, caso se suspeite de toxicidade.

Embora o intervalo de concentração plasmática terapêutica da cafeína ainda não tenha sido determinado na literatura, os níveis de cafeína em estudos que mostraram interesse clínico variaram entre 8 e 30 mg/l, não tendo surgido normalmente preocupações de segurança com níveis plasmáticos inferiores a 50 mg/l.

Duração do tratamento

Não se conhece a duração ótima do tratamento. Num amplo estudo multicêntrico recente sobre recém-nascidos prematuros, foi descrito um período mediano de tratamento de 37 dias.

Na prática clínica, o tratamento é geralmente continuado até o lactente ter uma idade pós-menstrual de 37 semanas, altura em que a apneia dos prematuros desaparece, em geral, espontaneamente. Este limite pode, contudo, ser revisto em função da avaliação clínica de cada caso individual, dependendo da resposta ao tratamento, da presença contínua de episódios de apneia apesar do tratamento ou de outros parâmetros clínicos. Recomenda-se que a administração de citrato de cafeína seja interrompida quando o doente tiver 5-7 dias sem nenhum ataque de apneia significativo.

Se o doente apresentar apneia recorrente, a administração de citrato de cafeína pode ser retomada, quer com uma dose de manutenção, quer com metade da dose inicial, dependendo do intervalo de tempo entre a interrupção da administração de citrato de cafeína e a recorrência de apneia.

Devido à lenta eliminação da cafeína nesta população de doentes, não é necessário uma redução progressiva da dose para paragem do tratamento.

Dado existir risco de recorrência das apneias após cessação do tratamento com citrato de cafeína, a monitorização do doente deve prosseguir durante cerca de uma semana.

Compromisso hepático e renal

A experiência em doentes com disfunção renal e hepática é limitada. Num estudo de segurança pós-autorização, a frequência de reações adversas num número pequeno de lactentes muito prematuros com disfunção renal/hepática pareceu ser mais alta comparada com lactentes prematuros sem disfunção de órgãos (ver secções 4.4. e 4.8).

Na presença de disfunção renal, existe um maior potencial de acumulação. É necessário administrar uma dose diária de manutenção reduzida de citrato de cafeína, devendo as doses ser ajustadas em função da avaliação dos níveis plasmáticos de cafeína.

Em lactentes muito prematuros, a depuração da cafeína não depende da função hepática. O metabolismo hepático da cafeína desenvolve-se progressivamente nas semanas posteriores ao nascimento. Nos lactentes mais velhos, a existência de doença hepática poderá indicar a necessidade de vigilância dos níveis plasmáticos de cafeína e requerer ajustes da dose (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

O citrato de cafeína pode ser administrado por perfusão intravenosa e por via oral. O medicamento não pode ser administrado por injeção intramuscular, subcutânea, intratecal ou intraperitoneal.

Quando administrado por via intravenosa, o citrato de cafeína deve ser administrado por perfusão intravenosa controlada, utilizando exclusivamente uma bomba de perfusão com seringa ou outro dispositivo de perfusão com doseador. O citrato de cafeína pode ser usado quer sem diluição, quer diluído em soluções estéreis para perfusão, tais como glucose 50 mg/ml (5%), ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou gluconato de cálcio 100 mg/ml (10%) imediatamente após ser retirado da ampola (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Apneia

A apneia da prematuridade é um diagnóstico de exclusão. Antes de se iniciar o tratamento com citrato de cafeína, devem ser excluídas ou devidamente tratadas outras causas de apneia (por ex., doenças do sistema nervoso central, doença pulmonar primária, anemia, sépsis, doenças metabólicas, anomalias cardiovasculares ou apneia obstrutiva). A ausência de resposta ao tratamento com cafeína (confirmada, se necessário, por análise dos níveis plasmáticos) poderá ser uma indicação da existência de outra causa de apneia.

Consumo de cafeína

Em recém-nascidos cujas mães consumiram grandes quantidades de cafeína antes do parto, devem determinar-se as concentrações de cafeína plasmáticas antes de se iniciar o tratamento com citrato de cafeína, dado que a cafeína atravessa rapidamente a placenta para entrar na circulação fetal (ver secções 4.2 e 5.2).

As mães que estejam a amamentar recém-nascidos tratados com citrato de cafeína não devem ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína (ver secção 4.6), porque a cafeína é excretada no leite materno (ver secção 5.2).

Teofilina

Em recém-nascidos previamente tratados com teofilina, as concentrações plasmáticas iniciais de cafeína devem ser determinadas antes de se começar o tratamento com citrato de cafeína, porque os lactentes prematuros metabolizam a teofilina em cafeína.

Convulsões

A cafeína é estimulante do sistema nervoso central e foram descritas convulsões em casos de sobredosagem de cafeína. É necessária extrema prudência se o citrato de cafeína tiver de ser administrado a recém-nascidos com convulsões.

Reações cardiovasculares

Estudos publicados mostraram que a cafeína aumenta a frequência cardíaca, o volume ventricular esquerdo e o volume sistólico. Por isso, o citrato de cafeína deve ser usado com precaução em recém-nascidos com doenças cardiovasculares diagnosticadas. Existem provas de que a cafeína causa taquiarritmias em indivíduos suscetíveis. Em recém-nascidos, trata-se, geralmente, de uma simples taquicardia sinusal. Se tiverem sido detetadas alterações invulgares do ritmo cardíaco numa cardiotocografia (CTG) antes de o bebé nascer, o citrato de cafeína deve ser administrado com precaução.

Disfunção renal e hepática

O citrato de cafeína deve ser administrado com precaução em recém-nascidos prematuros com insuficiência da função renal ou da função hepática. Num estudo de segurança pós-autorização, a frequência de reações adversas num número pequeno de lactentes muito prematuros com disfunção renal/hepática pareceu ser mais alta comparada com lactentes prematuros sem disfunção de órgãos (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2). As doses devem ser ajustadas através da monitorização das concentrações plasmáticas de cafeína, de modo a evitar a toxicidade nesta população.

Enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante é uma causa comum de morbilidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros. Existem referências de uma possível associação entre o uso de metilxantinas e o aparecimento de enterocolite necrosante. Contudo, não foi estabelecida qualquer relação causal entre o uso de cafeína ou de outras metilxantinas e a enterocolite necrosante. Tal como é aconselhável para todos os lactentes prematuros, aqueles que são tratados com citrato de cafeína devem ser cuidadosamente acompanhados para se detetar o aparecimento de enterocolite necrosante (ver secção 4.8).

O citrato de cafeína deve ser administrado com precaução a lactentes com refluxo gastroesofágico, já que o tratamento pode exacerbar o problema.

O citrato de cafeína causa um aumento generalizado do metabolismo, que podem ter como resultado maiores necessidades energéticas e nutricionais durante o tratamento.

A diurese e a perda de eletrólitos induzidas pelo citrato de cafeína podem requerer a correção dos desequilíbrios de líquidos e eletrólitos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em recém-nascidos prematuros, ocorre introversão entre a cafeína e a teofilina. Estas substâncias ativas não devem ser usadas concomitantemente.

O citocromo P450 1A2 (CYP1A2) é o principal complexo enzimático envolvido no metabolismo da cafeína em seres humanos. Por conseguinte, a cafeína pode interagir com substâncias ativas que constituam substratos do CYP1A2, inibir o CYP1A2 ou induzir o CYP1A2. Contudo, o metabolismo

da cafeína em recém-nascidos prematuros é limitado devido à imaturidade dos seus sistemas enzimáticos hepáticos.

Embora existam poucos dados sobre as interações entre a cafeína e outras substâncias ativas em recém-nascidos prematuros, podem ser necessárias doses inferiores de citrato de cafeína após coadministração de substâncias ativas que se saiba reduzirem a eliminação da cafeína em adultos (por exemplo, a cimetidina e o cetoconazol) e doses mais elevadas de citrato de cafeína após coadministração de substâncias ativas que aumentem a eliminação da cafeína (por exemplo, o fenobarbital e a fenitoína). Em caso de dúvida sobre as possíveis interações, devem determinar-se as concentrações plasmáticas de cafeína.

Dado que o excesso de crescimento bacteriano nos intestinos está associado à presença de enterocolite necrosante, a coadministração de citrato de cafeína com medicamentos que suprimam a secreção de ácido gástrico (bloqueadores anti-histamínicos dos recetores H₂ ou inibidores da bomba de prótons) pode, em teoria, aumentar o risco de enterocolite necrosante (ver secções 4.4 e 4.8).

O uso concomitante de cafeína e doxapram pode potenciar os seus efeitos estimulantes sobre o sistema cardiorrespiratório e sobre o sistema nervoso central. Quando a administração concomitante for indicada, deverá monitorizar-se cuidadosamente o ritmo cardíaco e a tensão arterial.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os estudos em animais mostraram que a cafeína, em doses elevadas, é embriotóxica e teratogénica. Estes efeitos não são relevantes no que respeita à administração de curto prazo na população de lactentes prematuros (ver secção 5.3).

Amamentação

A cafeína é excretada no leite materno e atravessa rapidamente a placenta para entrar na circulação fetal (ver secção 5.2).

As mães que estejam a amamentar recém-nascidos tratados com citrato de cafeína não devem ingerir alimentos, bebidas ou medicamentos que contenham cafeína.

Em recém-nascidos cujas mães consumiram grandes quantidades de cafeína antes do parto, devem determinar-se as concentrações plasmáticas iniciais de cafeína antes de se começar o tratamento com citrato de cafeína (ver secção 4.4).

Fertilidade

Os efeitos sobre a capacidade reprodutora observados em animais não são relevantes para a indicação de uso na população de recém-nascidos prematuros (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O conhecimento da farmacologia e da toxicologia da cafeína e de outras metilxantinas permite prever as reações adversas mais prováveis ao citrato de cafeína. Os efeitos descritos incluem efeitos da estimulação do sistema nervoso central (SNS), como convulsão, irritabilidade, agitação e nervosismo, efeitos cardíacos como taquicardia, arritmia, hipertensão e aumento do volume sistólico, doenças do metabolismo e da nutrição tais como hiperglicemia. Estes efeitos estão relacionados com a dose, pelo que poderão requerer a avaliação dos níveis plasmáticos e a redução da dosagem.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas de curto e de longo prazo descritas na bibliografia publicada e obtidas de um estudo de segurança pós-autorização que são suscetíveis de serem associadas ao citrato de cafeína estão indicadas abaixo, por Classes de Sistemas de Órgãos e Terminologia Recomendada (MedDRA). A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ to $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ to $<1/1000$), muito raros ($<1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Sepsia	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Reação de hipersensibilidade	Rara
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia	Frequente
	Hipoglicemia, atraso de desenvolvimento, intolerância à alimentação	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Convulsão	Pouco frequente
	Irritabilidade, nervosismo, agitação, lesão cerebral	Desconhecida
Afeções do ouvido e do labirinto	Surdez	Desconhecida
Cardiopatias	Taquicardia	Frequente
	Arritmia	Pouco frequente
	Aumento do volume ventricular esquerdo e aumento do volume sistólico	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Regurgitação, aumento da aspiração do conteúdo gástrico, enterocolite necrosante	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Flebite no local de perfusão, inflamação no local de perfusão	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da diurese, aumento dos níveis de sódio e cálcio na urina, decréscimo da hemoglobina, decréscimo da tiroxina	Desconhecida

Descrição de reações adversas selecionadas

A enterocolite necrosante é uma causa comum de morbilidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros. Existem relatos de uma possível associação entre o uso de metilxantinas e o aparecimento de enterocolite necrosante. Contudo, não foi estabelecida qualquer relação causal entre o uso de cafeína ou de outras metilxantinas e a enterocolite necrosante.

Num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, no qual se administrou citrato de cafeína a 85 lactentes prematuros (ver secção 5.1), diagnosticou-se enterocolite necrosante na fase de estudo com ocultação em dois lactentes submetidos ao tratamento ativo e num lactente que recebeu placebo e em três lactentes que receberam cafeína durante a fase de estudo sem ocultação. Três dos lactentes que apresentaram enterocolite necrosante durante o estudo faleceram. Um amplo estudo multicêntrico (n = 2006) para investigar a evolução clínica a longo prazo de lactentes prematuros tratados com citrato de cafeína (ver secção 5.1) não revelou qualquer aumento da frequência de enterocolite necrosante no grupo tratado com cafeína comparativamente ao grupo que recebeu placebo. Tal como é aconselhável para todos os lactentes prematuros, aqueles que são tratados com citrato de cafeína devem ser cuidadosamente acompanhados para se detetar o aparecimento de enterocolite necrosante (ver secção 4.4).

Observou-se lesão cerebral, convulsões e surdez, mas estas reações foram mais frequentes no grupo tratado com placebo.

A cafeína poderá suprimir a síntese de eritropoietina, pelo que um tratamento prolongado pode reduzir a concentração de hemoglobina.

Observaram-se decréscimos transitórios dos níveis de tiroxina (T4) em lactentes no início da terapêutica, que não se mantiveram com a continuação da mesma.

Os dados disponíveis não indicam quaisquer reações adversas de longo prazo da terapêutica neonatal com cafeína no que diz respeito ao desenvolvimento neurológico, ao atraso de desenvolvimento ou aos sistemas cardiovascular, gastrointestinal ou endócrino. A cafeína não parece agravar a hipóxia cerebral ou exacerbar quaisquer lesões dela resultantes, embora tal possibilidade não possa ser excluída.

Outras populações especiais

Num estudo de segurança pós-autorização em 506 lactentes pré-termo tratados com citrato de cafeína, foram recolhidos dados de segurança em 31 lactentes muito prematuros com disfunção renal/hepática. As reações adversas pareceram ser mais frequentes neste subgrupo com disfunção de órgãos do que em outros lactentes observados sem disfunção de órgãos. Foram principalmente notificadas cardiopatias (taquicardia, incluindo um único caso de arritmia).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Após sobredosagem, os níveis plasmáticos de cafeína situaram-se entre aproximadamente 50 mg/l e 350 mg/l, de acordo com a literatura.

Sintomas

Entre os sinais e sintomas descritos na bibliografia após sobredosagem de cafeína em lactentes prematuros, incluem-se hiperglicemia, hipocalcemia, tremores finos das extremidades, agitação, hipertonia, opistotonus, movimentos tónico-clónicos, convulsões, taquipneia, taquicardia, vômitos, irritação gástrica, hemorragia gastrointestinal, pirexia, nervosismo, aumento da ureia sanguínea e aumento da contagem de leucócitos, movimentos involuntários do maxilar e dos lábios. Registou-se um caso de sobredosagem de cafeína complicado pela ocorrência de hemorragia intraventricular e de sequelas neurológicas de longo prazo. Não houve óbitos associados a sobredosagem de cafeína em lactentes prematuros.

Tratamento

O tratamento da sobredosagem de cafeína é sobretudo sintomático e de apoio. Devem vigiar-se as concentrações plasmáticas de potássio e glucose e corrigir a hipocalcemia e a hiperglicemia. Observou-se que as concentrações plasmáticas de cafeína diminuem após exsanguíneo-transfusão. As convulsões podem ser tratadas com a administração intravenosa de anticonvulsivantes (diazepam ou um barbitúrico como o pentobarbital de sódio ou o fenobarbital).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanaléticos, derivados das xantinas, código ATC: N06BC01

Mecanismo de ação

A cafeína é estruturalmente relacionada com as metilxantinas teofilina e teobromina.

Os seus efeitos foram, na maior parte, atribuídos ao antagonismo dos recetores da adenosina, de ambos os subtipos A₁ e A_{2A}, demonstrados em estudos de ligação a recetores e observados com concentrações que se aproximam das alcançadas pela terapêutica nesta indicação.

Efeitos farmacodinâmicos

A principal ação da cafeína é a de estimulante do SNC. Esta é a base do efeito da cafeína sobre a apneia dos prematuros, tendo sido propostos vários mecanismos para as suas ações, incluindo os seguintes: (1) estimulação dos centros respiratórios, (2) aumento da ventilação por minuto, (3) redução do limiar de hipercapnia, (4) maior resposta à hipercapnia, (5) aumento do tónus da musculatura esquelética, (6) diminuição da fadiga do diafragma, (7) aumento da taxa metabólica e (8) aumento do consumo de oxigénio.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia clínica do citrato de cafeína foi avaliada num estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, que comparou o citrato de cafeína e o placebo em 85 lactentes prematuros (idade gestacional entre 28 e <33 semanas) que apresentavam apneia dos prematuros. Os lactentes receberam uma dose inicial de 20 mg/kg de citrato de cafeína por via intravenosa. Foi-lhes depois administrada uma dose diária de manutenção de 5 mg/kg de citrato de cafeína, quer por via intravenosa, quer por via oral (através de uma sonda de alimentação), até um período máximo de 10 a 12 dias. O protocolo previa o “resgate” dos lactentes com tratamento sem ocultação (*open-label*) com citrato de cafeína, caso a sua apneia permanecesse incontrolada. Neste caso, os lactentes receberam uma segunda dose inicial de 20 mg/kg de citrato de cafeína após o primeiro dia de tratamento (dia 1) e antes do oitavo dia de tratamento (dia 8).

Nos doentes submetidos ao tratamento com citrato de cafeína, o número de dias sem apneia foi superior (3,0 dias *versus* 1,2 dias, no caso do placebo; $p = 0,005$). Além disso, houve uma percentagem mais elevada de doentes sem episódios de apneia durante ≥ 8 dias (cafeína 22% *versus* placebo 0%).

Recentemente, um amplo estudo multicêntrico controlado por placebo ($n = 2006$) investigou as respostas clínicas de curto e de longo prazo (18-21 meses) de lactentes prematuros tratados com citrato de cafeína. Lactentes aleatorizados para citrato de cafeína receberam uma dose inicial intravenosa de 20 mg/kg, seguido de uma dose de manutenção diária de 5 mg/kg. Se as apneias persistiam, a dose de manutenção diária podia ser aumentada para um máximo de 10 mg/kg de citrato de cafeína. As doses de manutenção eram ajustadas semanalmente para alterações no peso corporal e podiam ser administradas oralmente assim que o bebé tolerasse alimentações entéricas completas. A terapêutica com cafeína reduziu a taxa de displasia broncopulmonar [taxa de probabilidade (95% IC) 0,63 (0,52 a 0,76)] e melhorou a taxa de sobrevivência sem alterações do desenvolvimento neurológico [razão de probabilidades (95% IC): 0,77 (0,64 a 0,93)].

A extensão e a direção do efeito da cafeína sobre o óbito e a incapacidade diferiu consoante o grau de apoio respiratório de que os lactentes precisaram na aleatorização, o que indica mais vantagens para os lactentes apoiados [razão de probabilidades (95% IC) para o óbito e a incapacidade, ver quadro abaixo].

Óbito ou incapacidade de acordo com o subgrupo de apoio respiratório aquando da admissão no estudo

Subgrupos	Razão de probabilidades (95% CI)
Ausência de apoio	1,32 (0,81 a 2,14)
Apoio não invasivo	0,73 (0,52 a 1,03)
Tubo endotraqueal	0,73 (0,57 a 0,94)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O citrato de cafeína dissocia-se rapidamente em solução aquosa. A metade citrato é rapidamente metabolizada após perfusão ou ingestão.

Absorção

O início da ação da cafeína a partir do citrato de cafeína ocorre minutos após o início da perfusão. Após administração oral de 10 mg de cafeína base/kg peso corporal a recém-nascidos prematuros, a concentração plasmática máxima (C_{max}) de cafeína oscilou entre 6 e 10 mg/l, tendo o tempo médio necessário para atingir essa concentração máxima (t_{max}) oscilado entre 30 minutos e 2 h. A extensão da absorção não foi afetada pela alimentação com leite em pó artificial, mas o t_{max} pode prolongar-se.

Distribuição

A cafeína distribui-se rapidamente até ao cérebro após a administração de citrato de cafeína. As concentrações de cafeína no líquido cefalorraquidiano de recém-nascidos prematuros aproximam-se dos seus níveis plasmáticos. O volume médio de distribuição (V_d) da cafeína em lactentes (0,8-0,9 l/kg) é ligeiramente superior ao observado em adultos (0,6 l/kg). Não existem dados sobre a ligação a proteínas plasmáticas em recém-nascidos ou em lactentes. Em adultos, a taxa média de ligação a proteínas plasmáticas *in vitro* foi descrita como rondando os 36%.

A cafeína atravessa rapidamente a placenta para entrar na circulação fetal e é excretada no leite materno.

Biotransformação

O metabolismo da cafeína em recém-nascidos prematuros é muito limitado, devido à imaturidade dos seus sistemas de enzimas hepáticas, sendo a maior parte da substância ativa eliminada na urina. Em indivíduos mais velhos, o citocromo hepático P450 1A2 (CYP1A2) está envolvido na biotransformação da cafeína.

A introversão entre a cafeína e a teofilina foi descrita em recém-nascidos prematuros. Os níveis de cafeína são cerca de 25% dos níveis de teofilina após administração desta, pelo que se pensa que cerca de 3-8% da cafeína administrada seja convertida em teofilina.

Eliminação

Em lactentes de tenra idade, a eliminação da cafeína é muito mais lenta do que em adultos, devido à imaturidade da sua função hepática e/ou renal. Em recém-nascidos, a depuração da cafeína é feita quase totalmente por excreção renal. Em recém-nascidos, a semivida média ($t_{1/2}$) e a fração de cafeína excretada inalterada na urina (A_e) estão inversamente relacionados com a idade gestacional/pós-menstrual. Em recém-nascidos, a $t_{1/2}$ é de aproximadamente 3-4 dias e a A_e de aproximadamente 86% (no período de 6 dias). Cerca dos 9 meses de idade, o metabolismo da cafeína aproxima-se do observado em adultos ($t_{1/2}$ = 5 horas e A_e = 1%).

Não foram realizados estudos da farmacocinética da cafeína em recém-nascidos com insuficiência hepática ou renal.

Na presença de disfunção renal significativa, e considerando o maior potencial de acumulação, é necessário administrar uma dose diária de manutenção reduzida de cafeína, devendo as doses ser ajustadas em função da avaliação dos níveis de cafeína no sangue. Em lactentes prematuros com hepatite colestática, observou-se o prolongamento da semivida de eliminação da cafeína e o aumento dos níveis plasmáticos acima do limite normal de variação, o que sugere a necessidade de adotar precauções especiais na definição da posologia para estes doentes (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos significativos para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida de cafeína. Contudo, doses elevadas induziram convulsões em roedores. Com doses terapêuticas, observou-se indução de algumas alterações de comportamento em ratos recém-nascidos, muito provavelmente como consequência de uma maior expressão dos recetores de

adenosina que persistiu até à vida adulta. Demonstrou-se que a cafeína está isenta de riscos mutagénicos e oncogénicos. O potencial e os efeitos teratogénicos sobre a capacidade reprodutora observados em animais não são relevantes para a indicação de uso na população de lactentes prematuros.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico monohidratado
Citrato de sódio
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado ou administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a abertura das ampolas, o medicamento deve ser imediatamente utilizado.

Demonstrou-se que a solução diluída apresenta estabilidade química e física durante 24 horas, a temperaturas de 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, quando o medicamento for administrado com soluções para perfusão, deve ser imediatamente utilizado após diluição por técnica asséptica.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola de vidro transparente do tipo I, de 1 ml, codificada com 2 anéis azuis.
Tamanho da embalagem: 50 ampolas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A técnica asséptica deve ser estritamente observada durante todo o manuseamento deste medicamento, já que este não possui conservantes.

Gencebok deve ser inspecionado visualmente antes da administração, para deteção de quaisquer partículas em suspensão e alterações da cor. As ampolas que contenham soluções de cor alterada ou partículas visíveis em suspensão devem ser rejeitadas.

Gencebok pode ser usado quer sem diluição, quer diluído em soluções estéreis para perfusão, tais como glucose 50 mg/ml (5%) ou cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou gluconato de cálcio 100 mg/ml (10%), imediatamente após ser retirado da ampola.

A solução diluída deve apresentar-se límpida e incolor. As soluções parentéricas não diluídas e diluídas devem ser inspecionadas visualmente antes da sua administração, para deteção de quaisquer partículas em suspensão e de alterações da cor. A solução não pode ser utilizada se apresentar alterações da cor ou se estiverem presentes partículas em suspensão.

Apenas para uma única utilização. Os volumes não utilizados que fiquem na ampola devem ser rejeitados. Os volumes não utilizados não devem ser guardados para posterior administração.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1465/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de agosto de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote.

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES relativas À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

O TAIM deverá chegar a acordo com as Autoridades Nacionais Competentes quanto ao texto final de um cartão adequado para colocação nas unidades de cuidados intensivos neonatais. O cartão deverá conter os elementos-chave indicados em seguida e ser fornecido no lançamento do medicamento a todas as unidades de cuidados intensivos neonatais onde o medicamento possa vir a ser utilizado:

- Gencebok destina-se ao tratamento de apneia primária.

- O tratamento com Gencebok deve ser prestado numa unidade de cuidados intensivos neonatais, e iniciado e supervisionado por um médico experiente em cuidados intensivos neonatais.
- Dados das doses iniciais e de manutenção e de que a cafeína pode acumular-se em recém-nascidos prematuros devido à sua semivida longa.
- A dose de cafeína expressa como cafeína base é uma metade da dose de cafeína expressa como citrato de cafeína (10 mg de citrato de cafeína é equivalente a 5 mg de base de cafeína) e as prescrições devem indicar claramente que o citrato de cafeína deve ser administrado.
- Gencebok contém 10 mg de citrato de cafeína, equivalente a 5 mg de base de cafeína, e deve ser administrado de acordo com o seguinte regime posológico:

	Dose de citrato de cafeína (Volume)	Dose de citrato de cafeína (mg/kg de peso corporal)	Via de administração	Frequência
Dose inicial	2,0 ml/kg de peso corporal	20 mg/kg de peso corporal	Perfusão intravenosa (ao longo de 30 minutos)	Uma vez
Dose de manutenção *	0,5 ml/kg de peso corporal	5 mg/kg de peso corporal	Perfusão intravenosa (ao longo de 10 minutos) ou por via oral	A cada 24 horas*

* Com início 24 horas após a dose inicial

- O medicamento deve ser utilizado imediatamente após abertura da ampola e as quantidades não utilizadas que ficarem na ampola devem ser eliminadas.
- Os níveis plasmáticos basais podem necessitar de medição devido a um risco aumentado de toxicidade se
 - o O recém-nascido tiver sido tratado anteriormente com teofilina.
 - o A mãe tiver consumido grandes quantidades de cafeína antes do parto ou da amamentação.
- A cafeína e a teofilina não devem ser utilizadas concomitantemente.
- Se a cafeína e o doxapram forem utilizados concomitantemente, o doente deve ser monitorizado muito atentamente.
- Monitorização adicional de cafeína no plasma e ajuste da dose poderão ser necessários em situações de risco como, por exemplos, lactentes pré-termo:
 - o Com hepatite colestática.
 - o Com disfunção renal significativa.
 - o Com patologia convulsiva.
 - o Com doença cardíaca.
 - o Menos de 28 semanas de idade gestacional e/ou peso corporal <1000 g, particularmente quando alimentados por via parentérica.
 - o Com coadministração de medicamentos que se sabe interferirem com o metabolismo da cafeína.
- Podem surgir perturbações cardíacas (incluindo arritmias) em recém-nascidos com doença cardíaca pré-existente.
- Todas as reações adversas suspeitas devem ser comunicadas de acordo com os requisitos de informação nacionais.

- Em particular, se houver suspeita de as convulsões, crises, enterocolite necrotizante, sintomas e sinais de abstinência de cafeína, diminuição medicamente anormal no aumento de peso do lactente ou interações com outros medicamentos estarem associadas à utilização de citrato de cafeína, estas devem ser comunicadas a <introduzir nome e endereço local de Gennisium Pharma>.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Gencebok 10 mg/ml, solução para perfusão
citrato de cafeína
(equivalente a 5 mg/ml de cafeína base)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ampola de 1 ml contém 10 mg de citrato de cafeína (equivalente a 5 mg de cafeína base).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão
50 ampolas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa
Via oral
Apenas para uma única utilização.

6 ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Utilizar imediatamente após a abertura ou diluição.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1465/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gencebok 10 mg/ml, solução para perfusão
citrato de cafeína
(equivalente a 5mg/ml de cafeína base)
IV/via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Gencebok 10 mg/ml solução para perfusão citrato de cafeína

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para o seu filho recém-nascido.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico do seu filho.
- Se o seu filho recém-nascido tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico do seu filho. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Gencebok e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Gencebok ser administrado ao seu filho
3. Como utilizar Gencebok
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Gencebok
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Gencebok e para que é utilizado

Gencebok contém a substância ativa citrato de cafeína, que é um estimulante do sistema nervoso central que pertence a um grupo de medicamentos designados metilxantinas.

Gencebok é utilizado no tratamento da apneia (paragem respiratória) em bebés prematuros (apneia primária dos recém-nascidos prematuros).

Estes curtos períodos em que os bebés prematuros param de respirar devem-se ao facto de os centros respiratórios do bebé não estarem completamente desenvolvidos.

Este medicamento demonstrou reduzir o número de episódios de apneia em recém-nascidos prematuros.

2. O que precisa de saber antes de Gencebok ser administrado ao seu filho

Não utilize Gencebok

- Se o seu filho tem alergia ao citrato de cafeína ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico do seu filho recém-nascido antes de lhe dar Gencebok.

Antes de iniciar o tratamento da apneia dos prematuros com Gencebok, o médico do seu filho deverá ter excluído, ou tratado convenientemente, outras causas de apneia.

Gencebok deve ser usado com precaução. Informe o médico do seu filho:

- Se o recém-nascido tiver convulsões
- Se o recém-nascido tiver qualquer doença cardíaca
- Se o recém-nascido tiver problemas de rins ou de fígado
- Se o recém-nascido tiver regurgitação (vómitos) frequente
- Se o recém-nascido urinar mais do que o habitual
- Se o recém-nascido tiver pouco ganho de peso ou reduzida ingestão de alimento
- Se você (a mãe) tiver consumido cafeína antes do parto.

Outros medicamentos e Gencebok

Informe o médico do seu filho recém-nascido se ele estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o médico do seu filho recém-nascido se este tiver sido tratado anteriormente com teofilina.

Durante o tratamento com Gencebok, não utilize os seguintes medicamentos sem falar com o médico do seu filho. O médico pode ter de ajustar a dose ou mudar um dos medicamentos:

- teofilina (usada para tratar a dificuldade em respirar ou dispneia)
- doxapram (usado para tratar a dificuldade em respirar ou dispneia)
- cimetidina (usada para tratar problemas gástricos),
- cetozonazol (usado para tratar infeções fúngicas)
- fenobarbital (usado para tratar a epilepsia)
- fenitoína (usada para tratar epilepsia)

Este medicamento pode aumentar o risco de doença intestinal grave com fezes sanguinolentas (enterocolite necrosante), quando administrado com medicamentos usados para tratar problemas gástricos (tais como os bloqueadores anti-histamínicos dos recetores H₂ ou os inibidores da bomba de prótons que reduzem a secreção ácida gástrica).

Gravidez e amamentação

Se você (a mãe) estiver a amamentar durante o tratamento do seu filho com Gencebok, não deve beber café nem tomar qualquer outro produto com elevado teor de cafeína, pois a cafeína passa para o leite materno.

Gencebok contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Gencebok

Gencebok só deve ser utilizado numa unidade de cuidados intensivos neonatais que esteja equipada com instalações adequadas para a vigilância e acompanhamento dos doentes. O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência em cuidados intensivos neonatais.

Dosagem

O médico receitará a quantidade certa de Gencebok com base no peso do seu filho.

A dose inicial são 20 mg por kg de peso corporal (equivalente a 2 ml por kg de peso corporal).

A dose de manutenção são 5 mg por kg de peso corporal (equivalente a 0,5 ml por kg de peso corporal) cada 24 horas.

Via e modo de administração

Gencebok será administrado por perfusão intravenosa controlada, utilizando uma bomba de perfusão com seringa ou outro dispositivo de perfusão com doseador. Este método é também conhecido por “gota-a-gota”.

Algumas doses (doses de manutenção) podem ser dadas por via oral.

O médico do seu filho poderá decidir verificar os níveis de cafeína realizando análises sanguíneas periodicamente ao longo do tratamento, para evitar sinais de toxicidade.

Duração do tratamento

O médico do seu filho decidirá durante exatamente quanto tempo o seu filho terá de continuar a terapêutica com Gencebok. Se o seu filho estiver entre 5 e 7 dias sem ataques de apneia, o médico parará o tratamento.

Se o seu filho tomar mais Gencebok do que deveria

Se tomar mais citrato de cafeína do que deveria, o recém-nascido pode apresentar febre, respiração rápida (taquipneia), agitação, tremores musculares, vômitos, elevados níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia), baixos níveis sanguíneos de potássio (hipocalemia), elevados níveis sanguíneos de certos compostos químicos (ureia), elevado número de certas células sanguíneas (leucócitos) e convulsões.

Se tal acontecer, o tratamento com Gencebok deve parar imediatamente, devendo o médico do seu filho tratar a sobredosagem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico do seu filho.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. No entanto, é difícil distingui-los de complicações frequentes que ocorrem em bebés prematuros e das complicações causadas pela doença.

Enquanto estiver a ser tratado com Gencebok, o seu filho pode apresentar algumas das seguintes reações:

Efeitos indesejáveis graves

Efeitos indesejáveis em que não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis

- doença intestinal grave com fezes sanguinolentas (enterocolite necrosante)

Os outros efeitos indesejáveis seguintes também podem ser considerados graves pelo médico do seu filho no contexto da avaliação clínica global.

Outros efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis comunicados **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações inflamatórias locais no local de perfusão
- problemas no coração como, por exemplo, batimentos cardíacos acelerados (taquicardia)
- alterações dos níveis de açúcar no sangue ou soro (hiperglicemia)

Efeitos indesejáveis comunicados **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- sinais de estimulação do sistema nervoso central, tal como convulsão
- problemas no coração como, por exemplo, batimentos cardíacos irregulares (arritmia)

Efeitos indesejáveis comunicados **raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- reações alérgicas

Efeitos indesejáveis em que não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis

- infeção da corrente sanguínea (sépsis)
- alterações dos níveis de açúcar no sangue ou no soro (hipoglicemia), atraso de crescimento, intolerância à alimentação
- sinais de estimulação do sistema nervoso central, tais como irritabilidade, nervosismo e agitação; lesão cerebral
- surdez
- regurgitação, aumento da aspiração do conteúdo gástrico
- aumento do volume de urina, aumento de certos componentes da urina (sódio e cálcio)

- alterações dos resultados das análises sanguíneas (redução dos níveis de hemoglobina após tratamento prolongado e níveis reduzidos da hormona tiroideia no início do tratamento).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho recém-nascido tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Gencebok

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

As ampolas de todas as soluções parentéricas devem ser inspecionadas visualmente antes da administração, para deteção de quaisquer partículas em suspensão. Após a abertura das ampolas, o medicamento deve ser imediatamente utilizado.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Gencebok

A substância ativa é o citrato de cafeína.

Cada ml contém 10 mg de citrato de cafeína (equivalente a 5 mg/ml de cafeína base).

Cada ampola de 1 ml contém 10 mg de citrato de cafeína (equivalente a 5 mg de cafeína base).

Os outros componentes são ácido cítrico, citrato de sódio e água preparações para injetáveis.

Qual o aspeto de Gencebok e conteúdo da embalagem

Gencebok é uma solução para perfusão.

Gencebok é uma solução aquosa límpida e incolor, fornecida em ampolas codificadas com 2 anéis azuis. Cada caixa contém 50 ampolas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles – France

Fabricante (libertação do lote)

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**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: 0745.038.006

medinfo_romania@euromedex.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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Para informações mais pormenorizadas, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Gencebok.