

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gencebok 10 mg/ml, soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține citrat de cafeină 10 mg (echivalent cu 5 mg cafeină).

Fiecare fiolă de 1 ml conține citrat de cafeină 10 mg (echivalent cu 5 mg cafeină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție apoasă limpede, incoloră, cu pH=4,8 și osmolalitate cuprinsă între 65 și 95 mOsm/kg..

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul apneei primare la nou-născuții prematuri.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu citrat de cafeină trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia intensivă la nou-născuți. Tratamentul trebuie administrat numai într-o unitate de terapie intensivă pentru nou-născuți, care să aibă dotări adecvate pentru supravegherea și monitorizarea pacienților.

Doze

Regimul de dozare recomandat în cazul nou-născuților netratați anterior constă dintr-o doză de încărcare de 20 mg citrat de cafeină per kg, administrată printr-o perfuzie intravenoasă lentă cu durată de 30 de minute, utilizând o pompă de perfuzie cu seringă sau un alt dispozitiv de perfuzie controlată. După un interval de 24 de ore, pot fi administrate doze de întreținere de 5 mg per kg, prin perfuzii intravenoase lente cu durată de 10 minute, la fiecare 24 de ore. Alternativ, dozele de întreținere de 5 mg per kg pot fi administrate pe cale orală, de exemplu pe o sondă nazogastrică, la fiecare 24 de ore. Doza de încărcare și dozele de întreținere recomandate pentru citratul de cafeină sunt furnizate în tabelul de mai jos, care precizează relația dintre volumele perfuzate și dozele de citrat de cafeină administrate. Doza de cafeină bază reprezintă jumătate din doza de citrat de cafeină (10 mg de citrat de cafeină este echivalent cu 5 mg de cafeină bază).

	Doza de citrat de cafeină (volum)	Doza de citrat de cafeină (mg/kg)	Calea de administrare	Frecvență
Doza de încărcare	2,0 ml/kg	20 mg/kg	Perfuzie intravenoasă (cu durată de 30 de minute)	O dată
Doza de întreținere *	0,5 ml/kg	5 mg/kg	Perfuzie intravenoasă (cu durată de 10 minute) sau pe cale orală	La fiecare 24 de ore*

* Cu începere la 24 de ore după administrarea dozei de încărcare

La nou-născuții prematuri cu un răspuns clinic insuficient la doza de încărcare recomandată, după 24 de ore poate fi administrată o a doua doză de încărcare de maxim 10-20 mg/kg.

Pot fi luate în considerare doze de întreținere mai mari de 10 mg/kg în cazul unui răspuns insuficient, ținând cont de posibilitatea acumulării cafeinei datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică la nou-născuții prematuri și capacitatea crescută progresiv de metabolizare a cafeinei în raport cu vârsta postmenstruală (vezi pct. 5.2). În cazul în care se recomandă din punct de vedere clinic, concentrațiile plasmatice de cafeină trebuie monitorizate. Poate fi necesară reevaluarea diagnosticului de apnee de prematuritate dacă pacienții nu răspund adecvat la o a doua doză de încărcare sau la o doză de întreținere de 10 mg/kg și zi (vezi pct. 4.4).

Ajustarea și monitorizarea dozelor

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale cafeinei poate fi necesară, în mod periodic, pe toată durata tratamentului, în caz de răspuns clinic incomplet sau semne de toxicitate.

În plus, poate fi necesară ajustarea dozelor în conformitate cu aprecierea clinică, după monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale cafeinei, în situații care implică un anumit grad de risc, cum sunt:

- nou-născuți cu grad foarte mare de prematuritate (vârsta gestațională < 28 de săptămâni și/sau greutatea corporală < 1.000 g), mai ales dacă sunt hrăniți parenteral
- nou-născuți cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 4.4 și 5.2)
- nou-născuți cu tulburări convulsive
- nou-născuți cu boală cardiacă cunoscută și semnificativă din punct de vedere clinic
- nou-născuți tratați concomitent cu medicamente cunoscute pentru capacitatea lor de a influența metabolismul cafeinei (vezi pct. 4.5)
- nou-născuți ai căror mame consumă cafeină în perioada alăptării.

Se recomandă măsurarea concentrațiilor inițiale ale cafeinei la:

- nou-născuții ale căror mame ar fi putut ingera cantități mari de cafeină înainte de naștere (vezi pct. 4.4)
- nou-născuții care au fost tratați anterior cu teofilină, care este metabolizată la cafeină

Cafeina are un timp de înjumătățire prelungit la nou-născuții prematuri și prezintă un potențial de acumulare care poate face necesară monitorizarea copiilor tratați pe o perioadă mai lungă de timp (vezi pct. 5.2).

Mostrele de sânge destinate monitorizării trebuie prelevate chiar înainte de următoarea doză în cazul eșecului terapeutic și la 2 până la 4 ore după doza anterioară în cazul în care se suspectează prezența toxicității.

Deși în literatura de specialitate nu se specifică un interval terapeutic pentru concentrația plasmatică a cafeinei, în cadrul studiilor clinice, concentrațiile de cafeină care se asociază beneficiului clinic s-au situat între 8 și 30 mg/ml, fără a apărea în mod normal probleme de siguranță la valori ale concentrației plasmatice sub 50 mg/l.

Durata tratamentului

Durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită. În cadrul unui studiu recent, multicentric, de mari dimensiuni, la nou-născuți prematuri, a fost raportată o valoare mediană a duratei tratamentului de 37 de zile.

În practica clinică, tratamentul este, de obicei, continuat până când nou-născutul atinge vârsta postmenstruală de 37 de săptămâni, după care apneea de prematuritate se rezolvă, de obicei, în mod spontan. Totuși, în cazuri individuale, această limită poate fi revizuită pe baza aprecierii clinice, în funcție de răspunsul la tratament, continuarea prezenței episoadelor de apnee în ciuda tratamentului sau alte considerații clinice. Se recomandă încetarea administrării citratului de cafeină atunci când pacientul prezintă o perioadă de 5-7 zile fără nicio criză semnificativă de apnee.

Dacă pacientul are apnee recurentă, poate fi reluată administrarea citratului de cafeină fie cu doza de întreținere, fie cu jumătate din doza de încărcare, în funcție de intervalul de timp scurs de la oprirea administrării citratului de cafeină și recurența apneei.

Datorită eliminării lente a cafeinei la această grupă de pacienți, nu este nevoie de o reducere treptată a dozei la încetarea tratamentului.

Deoarece există un risc de recurență a apneei după încetarea tratamentului cu citrat de cafeină, trebuie continuată monitorizarea pacientului timp de aproximativ o săptămână.

Insuficiența hepatică și renală

Experiența în cazul pacienților cu insuficiență renală și hepatică este limitată. Într-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață, frecvența reacțiilor adverse la un număr scăzut de nou-născuți prematur cu vârstă foarte mică, cu insuficiență renală/ hepatică, a părut cu o frecvență mai mare comparativ cu nou-născuții prematur fără insuficiență organică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

În prezența insuficienței renale, potențialul de acumulare este crescut. Este necesară o reducere a dozei zilnice de întreținere de citrat de cafeină, precum și de ajustarea dozei în funcție de rezultatele măsurătorilor concentrațiilor plasmatice ale cafeinei.

La nou-născuții cu grad foarte mare de prematuritate, clearance-ul cafeinei nu depinde de funcția hepatică. Metabolizarea hepatică a cafeinei se dezvoltă progresiv în săptămânile de după naștere astfel încât, la nou-născuții mai în vârstă, prezența unei boli hepatice poate indica necesitatea monitorizării concentrațiilor plasmatice ale cafeinei și poate face necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Citratul de cafeină poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă și pe cale orală. Medicamentul nu trebuie administrat prin injectare intramusculară, subcutanată, intratecală sau intraperitoneală.

Administrarea pe cale intravenoasă a citratului de cafeină trebuie să se facă numai prin perfuzie intravenoasă controlată, utilizând o pompă de perfuzie cu seringă sau un alt dispozitiv de perfuzie controlată. Citratul de cafeină poate fi utilizat fie nediluat, fie diluat în soluții perfuzabile sterile cum sunt glucoza 50 mg/ml (5%), clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau gluconatul de calciu 100 mg/ml (10%), imediat după extragerea din fiolă (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Apneea

Apneea de prematuritate reprezintă un diagnostic de excludere. Celelalte cauze de apnee (de exemplu, tulburări ale sistemului nervos central, boală pulmonară primară, anemie, sepsis, tulburări metabolice, anomalii cardiovasculare sau apnee obstructivă) trebuie excluse sau tratate în mod adecvat înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină. Lipsa răspunsului la tratamentul cu cafeină (confirmat, dacă este necesar, prin măsurarea concentrațiilor plasmatice) poate indica o altă cauză a apneei.

Consumul de cafeină

La nou-născuții din mame care au consumat cantități mari de cafeină înainte de naștere, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice inițiale ale cafeinei înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină, întrucât cafeina traversează cu ușurință bariera feto-placentară, trecând în circulația fetală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Mamele care alăptează nou-născuți tratați cu citrat de cafeină nu trebuie să consume alimente și băuturi care conțin cafeină, nici să folosească medicamente care conțin cafeină (vezi pct. 4.6), întrucât cafeina se excretă în laptele matern (vezi pct. 5.2).

Teofilina

La nou-născuții tratați anterior cu teofilină, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice inițiale ale cafeinei înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină, întrucât nou-născuții prematuri metabolizează teofilina la cafeină.

Crize convulsive

Cafeina este un stimulant al sistemului nervos central și au fost raportate cazuri de crize convulsive în urma supradozajului cu cafeină. Trebuie manifestată o atitudine deosebit de precaută în cazul utilizării citratului de cafeină la nou-născuții care prezintă tulburări manifestate prin crize convulsive.

Reacții cardiovasculare

În studiile publicate, cafeina a fost indicată ca generând o creștere a frecvenței cardiace, a debitului ventriculului stâng și a volumului bătaie. Prin urmare, citratul de cafeină trebuie utilizat cu precauție la nou-născuții cu boli cardiovasculare cunoscute. Există dovezi conform cărora cafeina determină tahiaritmie la persoanele sensibile. În cazul nou-născuților, aceasta se traduce, de obicei, printr-o simplă tahicardie sinusală. Dacă vreunul din traseele de cardiocardiografie (CTG) au înregistrat tulburări de ritm neobișnuite înainte de nașterea copilului, administrarea citratului de cafeină trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiență renală și hepatică

Citratul de cafeină trebuie administrat cu precauție la nou-născuții prematuri cu funcție renală sau hepatică afectată. Într-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață, frecvența reacțiilor adverse la un număr scăzut de nou-născuți prematur cu vârstă foarte mică, cu insuficiență renală/hepatică, a părut cu o frecvență mai mare comparativ cu nou-născuții prematur fără insuficiență organică (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2). Dozele trebuie ajustate în funcție de rezultatele monitorizării concentrațiilor plasmatice ale cafeinei, pentru a evita instalarea toxicității la această grupă de pacienți.

Enterocolita necrozantă

Enterocolita necrozantă reprezintă o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la nou-născuții prematuri. Există rapoarte care sugerează o posibilă asociere dintre utilizarea metilxantinelor și dezvoltarea enterocolitei necrozante. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauzală între utilizarea cafeinei sau altor metilxantine și enterocolita necrozantă. La fel ca toți nou născuții înainte de termen, și cei tratați cu citrat de cafeină trebuie monitorizați din punctul de vedere al enterocolitei necrozante (vezi pct. 4.8).

Citratul de cafeină trebuie utilizat cu precauție la copiii care suferă de reflux gastro-esofagian, întrucât tratamentul poate exacerba această afecțiune.

Citratul de cafeină determină o accelerare generală a metabolismului, ceea ce poate conduce la sporirea cerințelor energetice și nutritive pe durata tratamentului.

Diureza și pierderea de electroliți indusă de către cafeină poate face necesară corectarea tulburărilor de lichide și electroliți apărute.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La nou-născuții prematuri apare inter-conversia între cafeină și teofilină. Aceste substanțe active nu trebuie utilizate în mod concomitent.

Enzima 1A2 a citocromului P450 (CYP1A2) reprezintă enzima majoră implicată în metabolizarea cafeinei la om. Prin urmare, cafeina prezintă potențial de interacțiune cu substanțele care reprezintă un substrat al CYP1A2, care inhibă activitatea CYP1A2 sau care induc activitatea CYP1A2. Totuși, metabolizarea cafeinei la nou-născuții prematuri este limitată din cauza imaturității sistemelor enzimatice hepatice ale acestora.

Deși există puține date disponibile cu privire la interacțiunile cafeinei cu alte substanțe active la nou-născuții prematuri, este posibil să fie necesare doze mai mici de citrat de cafeină în cazul administrării concomitente de substanțe active despre care s-a raportat că scad eliminarea cafeinei la adulți (de exemplu, cimetidină și ketoconazol) și doze mai mari de citrat de cafeină în cazul administrării concomitente de substanțe active care cresc eliminarea cafeinei (de exemplu, fenobarbital și fenitoin). Atunci când există dubii privind posibilele interacțiuni, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale cafeinei.

Întrucât proliferarea excesivă a bacteriilor în intestin este asociată cu dezvoltarea enterocolitei necrozante, administrarea concomitentă a citratului de cafeină cu medicamente care inhibă secreția acidă gastrică (antihistaminici blocați ai receptorilor H2 sau inhibitori ai pompei de protoni) poate, teoretic, să crească riscul de enterocolită necrozantă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Utilizarea concomitentă a cafeinei și doxapramului poate potența efectele lor stimulative asupra sistemului cardio-respirator și sistemului nervos central. Dacă este indicată această utilizare concomitentă, ritmul cardiac și tensiunea arterială trebuie monitorizate cu atenție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În studiile la animale, cafeina în doze mari s-a dovedit a fi embriotoxică și teratogenă. Aceste efecte nu sunt relevante din punctul de vedere al administrării pe termen scurt, la nou-născuții prematuri (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Cafeina se excretă în laptele uman și trece cu ușurință bariera feto-placentară, în circulația fetală (vezi pct. 5.2).

Mamele care alăptează nou-născuți tratați cu citrat de cafeină nu trebuie să consume alimente și băuturi care conțin cafeină, nici să folosească medicamente care conțin cafeină.

La nou-născuții din mame care au consumat cantități mari de cafeină înainte de naștere, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice inițiale ale cafeinei înainte de inițierea tratamentului cu citrat de cafeină (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea

Efectele asupra funcției reproductive, observate la animale, nu sunt relevante pentru indicația sa la nou-născuții prematuri (vezi pct. 5.3)

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele cunoscute de farmacologie și toxicologie pentru cafeină și alte metilxantine prefigurează reacțiile adverse probabile ale citratului de cafeină. Efectele descrise includ stimularea sistemului nervos central (SNC), manifestată prin convulsii, iritabilitate, agitație și neastâmpăr, efecte cardiace cum sunt tahicardia, aritmia, hipertensiunea arterială și creșterea volumului sistolic, tulburări metabolice și de nutriție, cum ar fi hiperglicemia. Aceste efecte sunt dependente de doză și pot necesita măsurarea concentrațiilor plasmatice și reducerea dozei.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în literatura de specialitate, publicată pe termen scurt și pe termen lung și obținute dintr-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață, care pot fi asociate cu citratul de cafeină, sunt enumerate mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe, cu utilizarea termenilor agreeți (MedDRA).

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Sepsis	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție de hipersensibilizare	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Frecvente
	Hipoglicemie, inhibarea creșterii, intoleranță alimentară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Convulsii	Cu frecvență necunoscută
	Iritabilitate, neastâmpăr, agitație, leziuni cerebrale	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Surditate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente
	Aritmie	Cu frecvență necunoscută
	Creșterea debitului ventriculului stâng și a volumului bătaie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Regurgitare, creșterea aspiratului gastric, enterocolită necrozantă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Flebită la locul administrării perfuziei, inflamație la locul administrării perfuziei	Frecvente
Investigații diagnostice	Creșterea debitului urinar, creșterea eliminării urinare a sodiului și calciului, scăderea hemoglobinei, scăderea tiroxinei	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selecte

Enterocolita necrozantă reprezintă o cauză frecventă de morbiditate și mortalitate la nou-născuți prematuri. Există rapoarte care sugerează o posibilă asociere dintre utilizarea metilxantinelor și dezvoltarea enterocolitei necrozante. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauzală între utilizarea cafeinei sau altor metilxantine și enterocolita necrozantă.

În cadrul unui studiu dublu-orb, controlat față de placebo, cu citrat de cafeină, efectuat la 85 de nou-născuți prematuri (vezi pct. 5.1), enterocolita necrozantă a fost diagnosticată în faza de regim orb a studiului la doi nou-născuți aflați pe tratament activ și la unul tratat cu placebo, precum și la trei nou-născuți tratați cu cafeină în faza de regim deschis a studiului. Trei dintre nou-născuții care au dezvoltat

enterocolită necrozantă în cursul studiului au decedat. Un studiu multicentric de dimensiuni mari (n = 2006), care a investigat rezultatul pe termen lung al tratării nou-născuților prematuri cu citrat de cafeină (vezi pct. 5.1), nu a indicat o frecvență crescută a cazurilor de enterocolită necrozantă în grupul tratat cu cafeină față de cel tratat cu placebo. Le fel ca toți copiii născuți înainte de termen, și cei tratați cu citrat de cafeină trebuie monitorizați din punctul de vedere al enterocolitei necrozante (vezi pct. 4.4).

Leziunile cerebrale, convulsiile și surditatea au fost observate, dar au fost mai frecvente în grupul la care s-a administrat placebo.

Cafeina poate inhiba sinteza eritropoietinei și, în acest fel, poate scădea concentrația hemoglobinei în cazul unui tratament prelungit. La începerea tratamentului la sugari, au fost înregistrate scăderi tranzitorii ale tiroxinei (T4), dar ele nu se mențin pe măsură ce tratamentul este continuat.

Datele disponibile nu indică reacții adverse pe termen lung în cazul tratamentului cu cafeină la nou-născuți, din punct de vedere al dezvoltării neurologice, inhibării creșterii sau efectelor asupra sistemelor cardiovascular, gastrointestinal sau endocrin. Cafeina nu pare să agraveze hipoxia cerebrală sau să exacerbeze leziunile rezultate, deși această posibilitate nu poate fi exclusă.

Alte grupe speciale de pacienți

Într-un studiu de siguranță efectuat ulterior punerii pe piață la 506 nou-născuți prematur tratați cu citrat de cafeină, au fost colectate date de siguranță de la 31 de nou-născuți prematur cu vârstă foarte mică, cu insuficiență renală/ hepatică. Reacțiile adverse au părut mai frecvente la acest subgrup cu insuficiență organică, în comparație cu alți nou-născuți prematur observați, fără insuficiență organică. Au fost raportate cu preponderență tulburări cardiace (tahicardie, inclusiv un singur caz de aritmie).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Conform datelor publicate, în urma supradozajului, concentrațiile plasmatice de cafeină s-au situat, aproximativ, între 50 mg/l și 350 mg/l.

Simptome

Semnele și simptomele raportate în literatura de specialitate ca urmare a supradozajului cu cafeină la nou-născuții prematuri includ hiperglicemia, hipokaliemia, fin tremor al extremităților, agitație, hipertonie, opistotonus, mișcări tonico-clonice, crize convulsive, tahipnee, tahicardie, vărsături, iritație gastrică, hemoragie gastro-intestinală, pirexie, neastâmpăr, creșterea ureei sanguine și a numărului de leucocite, mișcări fără un scop aparent ale maxilarului și buzelor. A fost raportat un caz de supradozaj cu cafeină, complicat cu apariția unei hemoragii intraventriculare și sechele neurologice pe termen lung. Nu a fost raportat niciun caz de deces asociat cu supradozajul cu cafeină la nou-născuții prematuri.

Tratament

Tratamentul supradozajului cu cafeină este, în principal simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de potasiu și glucoză, iar hipokaliemia și hiperglicemia trebuie corectate. S-a constatat scăderea concentrațiilor plasmatice ale cafeinei în urma transfuziei de schimb. Convulsiile pot fi tratate prin administrarea intravenoasă de anticonvulsivante (diazepam sau un barbituric cum sunt pentobarbitalul sodic sau fenobarbitalul).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice, derivați xantini. Cod ATC: N06BC01

Mecanism de acțiune

Cafeina este înrudită structural cu teofilina și teobromina, din clasa metilxantinelor. Majoritatea efectelor sale au fost atribuite antagonizării receptorilor adenozinici, atât din subtipul A₁ cât și din subtipul A_{2A}, demonstrate prin testarea legării de receptori și observate la concentrații aproximativ egale cu cele obținute în scop terapeutic, în această indicație.

Efecte farmacodinamice

Principala acțiune a cafeinei este cea de stimulare a SNC. Aceasta este baza efectului cafeinei în apneea de prematuritate, pentru care au fost propuse mai multe ipoteze privind mecanismul de acțiune, incluzând: (1) stimularea centrului respirator, (2) creșterea volumului respirator curent, (3) scăderea pragului de hipercapnie, (4) creșterea răspunsului la hipercapnie, (5) creșterea tonusului musculaturii scheletice, (6) scăderea oboselii diafragmatice, (7) creșterea ratei metabolice și (8) creșterea consumului de oxigen.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea clinică a citratului de cafeină a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, care a comparat citratul de cafeină cu placebo și care a înrolat 85 de nou născuți prematur (vârsta gestațională între 28 și <33 de săptămâni) cu apnee de prematuritate. Nou născuții au fost tratați cu o doză de încărcare de 20 mg/kg de citrat de cafeină, pe cale intravenoasă. După aceea, a fost administrată o doză zilnică de întreținere de 5 mg/kg de citrat de cafeină, fie pe cale intravenoasă fie pe cale orală (prin intermediul unei sonde de hrănire) timp de 10-12 zile. Protocolul a permis intervenția în condiții de criză prin tratament cu citrat de cafeină în regim deschis, dacă apneea nu era controlată. În acest caz, nou născuților li s-a administrat o a doua doză de încărcare de 20 mg/kg de citrat de cafeină după ziua de tratament 1 și înainte de ziua de tratament 8.

Numărul de zile în care nu s-a înregistrat niciun episod de apnee a fost mai mare în grupul tratat cu citrat de cafeină (3,0 zile, față de 1,2 zile în grupul tratat cu placebo; p=0,005); de asemenea, în grupul tratat cu citrat de cafeină procentul pacienților care nu au înregistrat niciun episod de apnee timp de ≥ 8 zile a fost mai mare (cafeină 22% față de placebo 0%).

Un studiu recent, controlat față de placebo, multicentric, de mari dimensiuni (n = 2006), a investigat rezultatele pe termen scurt și pe termen lung (18-21 luni) la nou născuți prematur, tratați cu citrat de cafeină. Copiilor randomizați la citrat de cafeină li s-a administrat intravenos o doză de încărcare de 20 mg/kg, urmată de o doză zilnică de întreținere de 5 mg/kg. Dacă apneea a persistat, doza zilnică de întreținere a putut fi crescută la maxim 10 mg/kg de citrat de cafeină. Dozele de întreținere au fost ajustate săptămânal în funcție de modificările survenite în greutatea corporală și au putut fi administrate pe cale orală după ce copilul a început să tolereze alimentația exclusiv enterală.

Tratamentul cu cafeină a redus incidența displaziei bronhopulmonare [risc relativ (ÎI 95%) 0,63 (0,52 la 0,76)] și a îmbunătățit rata de supraviețuire fără afectarea dezvoltării neurologice [risc relativ (ÎI 95%) 0,77 (0,64 la 0,93)].

Amploarea și direcția efectului cafeinei asupra ratei de deces și invaliditate au diferit în funcție de gradul de susținere respiratorie necesară în momentul randomizării, indicând existența unui beneficiu mai mare pentru copiii care au beneficiat de susținere [risc relativ (ÎI 95%) pentru deces și invaliditate, vezi tabelul de mai jos].

Indicii pentru deces și invaliditate în funcție de subgrupul de susținere respiratorie acordată la momentul intrării în studiu

Subgrupuri	Risc relativ (ÎI 95%)
Nicio susținere	1,32 (0,81 la 2,14)
Fără susținere prin mijloace invazive	0,73 (0,52 la 1,03)
Tub endotraheal	0,73 (0,57 la 0,94)

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Citratul de cafeină se disociază rapid în soluție apoasă. Componenta citrat este metabolizată rapid după perfuzare sau ingerare.

Absorbție

Instalarea acțiunii cafeinei din citratul de cafeină are loc la câteva minute după începerea perfuziei. După administrarea orală a 10 mg de cafeină bază/kg la nou-născuții prematuri, valoarea maximă a concentrației plasmatice a cafeinei (C_{max}) s-a situat între 6 și 10 mg/l, iar valoarea medie a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) s-a situat între 30 de minute și 2 ore. Gradul de absorbție nu este afectat de formula de alimentație, în schimb t_{max} ar putea fi prelungit.

Distributie

Cafeina se distribuie rapid la nivelul creierului în urma administrării citratului de cafeină. Concentrațiile de cafeină în lichidul cefalorahidian al nou-născuților prematuri sunt aproximativ egale cu cele plasmatice constatate la aceștia. Volumul mediu de distribuție (V_d) al cafeinei la copii (0,8-0,9 l/kg) este puțin mai mare decât la adulți (0,6 l/kg). Nu sunt disponibile date privind legarea pe proteinele plasmatice la nou-născuți sau la copii. La adulți, valoarea medie raportată a proporției de legare pe proteine plasmatice, *in-vitro*, este de 36%.

Cafeina traversează cu ușurință bariera feto-placentară, trecând în circulația fetală, și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Metabolizarea cafeinei la nou-născuții prematuri este foarte limitată din cauza imaturității sistemelor enzimatice hepatice ale acestora, majoritatea substanțelor active fiind eliminate prin urină. Enzima 1A2 a citocromului hepatic P450 (CYP1A2) este implicată în metabolizarea cafeinei la persoanele mai în vârstă.

La nou-născuții prematuri a fost raportată inter-conversia între cafeină și teofilină; concentrațiile cafeinei sunt de aproximativ 25% din cele ale teofilinei după administrarea de teofilină, și este de așteptat ca aproximativ 3-8% din cantitatea de cafeină administrată să fie convertită la teofilină.

Eliminare

La nou născuții cu vârstă mică eliminarea cafeinei se face mult mai lent decât la adulți, din cauza imaturității funcției hepatice și/sau renale. La nou-născuți, eliminarea cafeinei este obținută aproape în întregime prin excreție renală. La copiii, timpul mediu de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) și fracția excretată în urină în formă nemodificată (A_e) pentru cafeină sunt invers proporționale cu vârsta gestațională/post-menstruală. La nou-născuți, valoarea $t_{1/2}$ este de aproximativ 3-4 zile iar valoarea A_e este de aproximativ 86% (în decurs de 6 zile). Începând cu vârsta de 9 luni, metabolizarea cafeinei se apropie de nivelul constatat la adulți ($t_{1/2} = 5$ ore și $A_e = 1\%$).

Nu au fost efectuate studii care să examineze datele de farmacocinetică ale cafeinei la nou-născuții cu insuficiență hepatică sau renală.

În prezența unei insuficiențe renale semnificative, având în vedere potențialul de acumulare crescut, este necesară utilizarea unei doze de întreținere zilnice mai mici și ajustarea dozei în funcție de rezultatele măsurătorilor concentrației cafeinei în sânge. La nou născuții prematuri cu hepatită colestatică a fost constatat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit al cafeinei, însoțit de creșterea concentrațiilor plasmatice peste limita variațiilor normale, sugerând necesitatea adoptării unei atitudini deosebit de precaute la stabilirea dozei pentru acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc major pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate de cafeină. Cu toate acestea, dozele mari au indus apariția convulsiilor la rozătoare. La doze terapeutice au fost induse anumite schimbări comportamentale la șobolanii nou-născuți, cel mai probabil ca o consecință a creșterii gradului de exprimare a receptorilor adenozeinei, efect care a persistat în viața adultă. S-a constatat că nu există efecte mutagene sau oncogene provocate de cafeină. Potențialul teratogen și efectele asupra performanței funcției de reproducere observate la animale nu sunt relevante din punctul de vedere al indicației terapeutice la nou născuții prematur.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat
Citrat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat concomitent, prin aceeași linie intravenoasă, cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioadă de valabilitate

3 ani.

După deschiderea fiolei, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Compatibilitatea fizică și chimică a soluției diluate a fost demonstrată pentru 24 de ore, la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, în cazul administrării în soluții perfuzabile, medicamentul trebuie utilizat imediat după diluarea prin tehnici aseptice.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă de tip I, transparentă a 1 ml marcată cu 2 inele albastre.
Cutie cu 50 fiole.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectată cu strictețe tehnica aseptică pe toată durata manipulării medicamentului, întrucât acesta nu conține conservanți.

Gencebok trebuie inspectat vizual, înainte de administrare, pentru detectarea de particule sau modificări de culoare. Fiolele care conțin soluție cu modificări de culoare sau particule vizibile trebuie eliminate.

Gencebok poate fi utilizat fie nediluat, fie diluat în soluții perfuzabile sterile cum sunt glucoza 50 mg/ml (5%), clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau gluconatul de calciu 100 mg/ml (10%), imediat după retragerea din fiolă.

Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Soluțiile nediluate sau diluate cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea de particule sau

modificări de culoare. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă modificări de culoare sau particule străine.

Pentru utilizare unică. Orice cantitate rămasă nefolosită în fiolă trebuie eliminată. Cantitățile rămase nu se vor păstra în vederea unei administrări ulterioare.

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1465/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 August 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP trebuie să convină cu autoritățile naționale competente asupra textului final al unui pliant adecvat pentru a fi afișat în secțiile de terapie intensivă pentru nou-născuți. Pliantul va conține

următoarele elemente cheie și va fi pus la dispoziția tuturor secțiilor de terapie intensivă pentru nou-născuți în care există probabilitatea ca medicamentul să fie utilizat la lansarea sa:

- faptul că Gencebok se utilizează pentru tratamentul apneei primare;
- faptul că tratamentul cu Gencebok trebuie efectuat într-o secție de terapie intensivă pentru nou-născuți și inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în terapia intensivă pentru nou-născuți;
- detalii cu privire la dozele de încărcare și de întreținere, precum și faptul că există posibilitatea acumulării cafeinei la nou-născuții prematuri, datorită timpului lung de înjumătățire plasmatică;
- faptul că doza de cafeină bază reprezintă jumătate din doza de citrat de cafeină (10 mg de citrat de cafeină este echivalentul a 5 mg de cafeină bază) și că prescripțiile trebuie să indice clar faptul că urmează să se administreze citrat de cafeină;
- faptul că Gencebok conține 10 mg de citrat de cafeină, echivalentul a 5 mg de cafeină bază și că se va administra conform următoarei scheme de dozare:

	Doză de citrat de cafeină (volum)	Doză de citrat de cafeină (mg/kg greutate corporală)	Mod de administrare	Frecvență
Doză de încărcare	2,0 ml/kg greutate corporală	20 mg/kg greutate corporală	Perfuzie intravenoasă (peste 30 de minute)	O dată
Doză de întreținere*	0,5 ml/kg greutate corporală	5 mg/kg greutate corporală	Perfuzie intravenoasă (peste 10 minute) sau prin administrare orală	O dată la 24 de ore*

* Începând cu 24 de ore după doza de încărcare

- Faptul că medicamentul trebuie utilizat imediat după deschiderea fiolei, iar cantitățile neutilizate rămase în fiolă trebuie aruncate
- Faptul că poate fi necesară măsurarea concentrațiilor plasmatice inițiale, datorită unui risc crescut de toxicitate dacă
 - o Nou-născutul a fost tratat anterior cu teofilină
 - o Mama a consumat cantități mari de cafeină înainte de naștere sau de alăptare
- Faptul că teofilina și cafeina nu trebuie utilizate simultan
- Faptul că, în cazul în care cafeina și doxopramul se utilizează simultan, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape
- Faptul că poate fi necesară monitorizarea suplimentară a concentrației plasmatice de cafeină și modificarea dozei în situațiile cu risc, cum sunt nou născuții prematuri:
 - o cu hepatită colestatică
 - o cu insuficiență renală semnificativă
 - o cu afecțiuni convulsivante
 - o cu o boală cardiacă
 - o la o vârstă gestațională mai mică de 28 de săptămâni și/sau cu o greutate corporală < 1000 g, mai ales dacă sunt hrăniți parenteral
 - o cărora li se administrează concomitent medicamente cunoscute pentru capacitatea lor de a influența metabolizarea cafeinei
- Faptul că pot apărea tulburări cardiace (inclusiv aritmii) la nou-născuții cu o boală cardiacă preexistentă

- Faptul că toate reacțiile adverse suspectate trebuie raportate în conformitate cu cerințele naționale de raportare
- Mai ales dacă se suspectează că convulsiile, crizele epileptogene, enterocolita necrozantă, simptomele și semnele de abstință la cafeină, scăderea în greutate a copilului, anormală din punct de vedere medical sau interacțiunile cu alte medicamente sunt asociate cu utilizarea citratului de cafeină, acestea trebuie aduse la cunoștința <a se introduce numele și adresa locală a Gennisium Pharma.>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Gencebok, 10 mg/ml soluție perfuzabilă
Citrát de cafeină
(echivalent cu 5 mg/ml cafeină bază)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare fiolă de 1 ml conține citrat de cafeină 10 mg (echivalent cu 5 mg cafeină bază).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid citric monohidrat, citrat de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

50 fiole

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare intravenoasă
Administrare orală
Pentru utilizare unică.

6 ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere sau diluare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1465/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FIOLEI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Gencebok 10 mg/ml soluție perfuzabilă
Citrat de cafeină
(echivalent cu 5 mg/ml cafeină bază)
Cale i.v./orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru utilizator

Gencebok 10 mg/ml soluție perfuzabilă citrat de cafeină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe tratamentul cu acest medicament deoarece conține informații importante pentru nou-născutul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră.
- Dacă nou-născutul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Gencebok și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să utilizeze Gencebok
3. Cum să utilizați Gencebok
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Gencebok
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Gencebok și pentru ce se utilizează

Gencebok conține substanța activă citrat de cafeină, care este un stimulant al sistemului nervos central, din grupul de medicamente numit metilxantine.

Gencebok este utilizat pentru tratarea întreruperilor de respirație la bebelușii prematuri (apnee primară a nou-născuților prematuri).

Aceste scurte perioade în care bebelușii prematuri încetează să respire se datorează faptului că centrii lor respiratori nu sunt complet dezvoltate.

S-a demonstrat că acest medicament scade numărul episoadelor de întrerupere a respirației la nou-născuții prematuri.

2. Ce trebuie să știți înainte ca copilului dumneavoastră să i se administreze Gencebok

Nu utilizați Gencebok:

- dacă nou-născutul dumneavoastră este alergic la citrat de cafeină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte ca copilului dumneavoastră să i se administreze Gencebok, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră.

Înainte de începerea tratamentului pentru apneea de prematuritate cu Gencebok, celelalte cauze de apnee trebuie excluse sau tratate în mod adecvat de către medicul copilului dumneavoastră.

Gencebok trebuie utilizat cu precauție. Vă rugăm să informați medicul copilului dumneavoastră:

- dacă nou-născutul dumneavoastră face crize convulsive
- dacă nou-născutul dumneavoastră suferă de o boală cardiacă
- dacă nou-născutul dumneavoastră are probleme cu rinichii sau ficatul
- dacă nou-născutul dumneavoastră are regurgitații frecvente
- dacă nou-născutul dumneavoastră produce mai multă urină decât de obicei

- dacă nou-născutul dumneavoastră are o creștere lentă în greutate sau un consum alimentar mic
- dacă dumneavoastră (mama) ați consumat cafeină înainte de naștere

Gencebok împreună cu alte medicamente:

Spuneți medicului copilului dumneavoastră dacă nou-născutul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Anunțați medicul copilului dumneavoastră dacă nou-născutul dumneavoastră a fost tratat în trecut cu teofilină.

Nu utilizați medicamentele menționate mai jos pe durata tratamentului cu Gencebok fără să discutați cu medicul copilului dumneavoastră. Este posibil ca medicul să trebuiască să ajusteze doza sau să înlocuiască unul din medicamente cu un alt medicament:

- teofilină (utilizată pentru tratarea dificultăților respiratorii)
- doxapram (utilizat pentru tratarea dificultăților respiratorii)
- cimetidină (utilizată pentru tratarea bolilor de stomac)
- ketoconazol (utilizat pentru tratarea infecțiilor fungice)
- fenobarbital (utilizat pentru tratarea epilepsiei)
- fenitoină (utilizată pentru tratarea epilepsiei)

Acest medicament poate crește riscul de apariție a unei boli intestinale grave, manifestată prin scaune cu sânge (enterocolită necrozantă) în cazul administrării împreună cu medicamente utilizate pentru tratarea bolilor de stomac (cum sunt antihistaminicele blocante ale receptorului H2 sau inhibitorii pompei de protoni, care reduc secreția acidă gastrică).

Sarcina și alăptarea

Dacă dumneavoastră (mama) alăptați în timp ce copilul este tratat cu Gencebok, nu trebuie să beți cafea sau să ingerați orice alt produs cu conținut ridicat de cafeină, întrucât cafeina trece în laptele matern.

Gencebok conține sodiu

Acest medicament conține sodiu, 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Gencebok

Gencebok trebuie utilizat numai într-o unitate de terapie intensivă pentru nou-născuți, care are dotări adecvate pentru supravegherea și monitorizarea pacienților. Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în terapia intensivă la nou-născuți.

Doză

Medicul copilului dumneavoastră va prescrie cantitatea corectă de Gencebok, în funcție de greutatea corporală a copilului.

Doza de începere este de 20 mg per kg de greutate corporală (echivalentă cu 2 ml per kg de greutate corporală).

Doza de întreținere este de 5 mg per kg de greutate corporală (echivalentă cu 0,5 ml per kg de greutate corporală) o dată la 24 de ore.

Cale și mod de administrare

Gencebok va fi administrată prin perfuzie intravenoasă controlată, utilizând o pompă de perfuzie cu seringă sau un alt dispozitiv de perfuzie controlată. Această metodă este cunoscută și sub numele de „picurare”.

Unele doze (doze de întreținere) pot fi administrate pe cale orală.

Poate fi necesar ca medicul copilului dumneavoastră să verifice concentrația cafeinei prin teste de sânge periodice, pe toată durata tratamentului, pentru a evita toxicitatea.

Durata tratamentului

Medicul copilului dumneavoastră va decide exact cât timp trebuie să continue nou-născutul dumneavoastră tratamentul cu Gencebok.

În cazul în care copilul dumneavoastră are 5-7 zile fără nicio criză de apnee, medicul va opri tratamentul.

Dacă nou-născutului dumneavoastră i se administrează mai mult Gencebok decât trebuie

Dacă i se administrează mai mult citrat de cafeină decât trebuie, nou-născutul dumneavoastră poate avea febră, respirație rapidă (tahipnee), neastâmpăr, tremurături ale mușchilor, vărsături, concentrații mari de zahăr în sânge (hiperglicemie), concentrații mici ale potasiului în sânge (hipokaliemie), concentrații mari în sânge ale anumitor substanțe chimice (uree), creșterea numărului anumitor celule din sânge (leucocite) și crize convulsive.

În cazul în care se întâmplă acest lucru, tratamentul cu Gencebok trebuie oprit imediat și medicul copilului dumneavoastră trebuie să trateze supradozajul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare privind utilizarea acestui medicament, discutați cu medicul copilului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că ele nu apar la toate persoanele. Pe de altă parte, este dificil de făcut distincția între acestea și complicațiile frecvente care apar la copiii prematuri sau de complicațiile datorate bolii.

Cât timp se află sub tratament cu Gencebok, nou-născutul dumneavoastră poate avea unele din următoarele reacții:

Reacții adverse grave

Reacții adverse a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile

- boală intestinală gravă manifestată prin scaune cu sânge (enterocolită necrozantă)

Următoarele alte reacții adverse pot fi, de asemenea, considerate grave de către medicul copilului dumneavoastră, în contextul evaluării clinice globale.

Alte reacții adverse

Reacții adverse raportate **frecvent** (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- reacții inflamatorii locale la locul administrării perfuziei
- tulburări ale inimii, cum ar fi bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- modificări ale valorilor glicemiei în sânge sau ser (hiperglicemie)

Reacții adverse raportate **mai puțin frecvent** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- stimularea sistemului nervos central, manifestată de exemplu prin convulsii
- tulburări ale inimii cum este accelerarea bătăilor inimii (tahicardie)

Reacții adverse raportate **rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacții alergice

Reacții alergice a căror frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile

- infecție sanguină (sepsis)

- modificări ale cantității de zahăr din sânge sau ser (hipoglicemie), lipsa creșterii, intoleranță alimentară
- stimularea sistemului nervos central manifestată prin iritabilitate, nervozitate și agitație; leziuni cerebrale
- surditate
- regurgitare, creșterea aspiratului gastric
- creșterea debitului urinar, creșterea anumitor componente ale urinei (sodiu și calciu)
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge (scăderea cantității de hemoglobină în urma unui tratament prelungit și scăderea cantității de hormon tiroidian la începutul tratamentului)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Gencebok

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Toate fiolele conținând soluții cu administrare parenterală trebuie să fie inspectate vizual, înainte de administrare, pentru detectarea prezenței de particule. După deschiderea fiolei, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Gencebok

Substanța activă este citratul de cafeină.

Fiecare ml conține citrat de cafeină 10 mg (echivalentul a 5 mg/ml cafeină bază).

Fiecare fiolă de 1 ml conține 10 mg citrat de cafeină (echivalentul a 5 mg cafeină bază).

Celelalte componente sunt acid citric, citrat de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Gencebok și conținutul ambalajului

Gencebok este o soluție perfuzabilă.

Gencebok este o soluție limpede, incoloră, livrată în fiole din sticlă, marcate cu 2 inele albastre.

Fiecare cutie conține 50 de fiole.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - Franța

Fabricantul (eliberarea seriei)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Franța

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Hrvatska

Gennisium Pharma
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

info@gennisium.com

România

Euromedex
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

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății: Pentru informații detaliate, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Gencebok, atașat.