

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gencebok 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 10 mg caffeincitrat (svarende til 5 mg caffein).

Hver 1 ml ampul indeholder 10 mg caffeincitrat (svarende til 5 mg caffein).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, vandig opløsning med pH=4,8 og en osmolalitet på 65 til 95 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af primær apnø hos præmature nyfødte børn.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med caffeincitrat skal initieres af en læge med erfaring i intensiv neonatal behandling. Behandlingen bør kun administreres i en neonatal intensivafdeling med passende faciliteter til overvågning og monitorering af patienten.

Dosering

Det anbefalede dosisregimen til spædbørn, der ikke tidligere er blevet behandlet, er en loading-dosis på 20 mg caffeincitrat per kg legemsvægt, administreret ved langsom infusion over 30 minutter ved brug af en sprøjte-infusionspumpe eller en anden infusionsanordning, der kan give afmålte doser. Efter et tidsinterval på 24 timer kan der administreres vedligeholdelsesdoser på 5 mg per kg legemsvægt, administreret ved langsom intravenøs infusion over 10 minutter hver 24. time. Alternativt kan der administreres vedligeholdelsesdoser på 5 mg per kg legemsvægt ved oral administration som for eksempel gennem en nasogastrisk sonde hver 24. time.

Den/de anbefalede stød-dosis(er) og vedligeholdelsesdoser af caffeincitrat fremgår af følgende tabel, der præciserer forholdet mellem injektionsvolumener og administrerede doser, udtrykt som caffeincitrat.

Dosis udtrykt som caffeinbase er halvdelen af dosis udtrykt som caffeincitrat (10 mg caffeincitrat svarer til 5 mg caffeinbase).

	Dosis af caffeincitrat (volumen)	Dosis af caffeincitrat (mg/kg legemsvægt)	Administrationsvej	Hyppeghed
Stød-dosis	2,0 ml/kg legemsvægt	20 mg/kg legemsvægt	Intravenøs infusion (over 30 minutter)	Én gang
Vedligeholdelsesdosis *	0,5 ml/kg legemsvægt	5 mg/kg legemsvægt	Intravenøs infusion (over 10 minutter) eller ved oral administration	Hver 24. time *

* Startende 24 timer efter stød-dosen

Hos præmature nyfødte børn med utilstrækkelig klinisk respons til det anbefalede stød-dosis kan der gives endnu en stød-dosis på maksimalt 10 - 20 mg/kg efter 24 timer.

I tilfælde af utilstrækkelig respons kan en højere vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg kropsvægt overvejes, idet der tages højde for den potentielle akkumulering af koffein i forbindelse med den lange halveringstid hos præmature nyfødte børn og den progressivt tiltagende evne til at metabolisere koffein i forbindelse med postmenstruel alder (se pkt. 5.2). Hvis det er klinisk indiceret, skal niveauet af koffein i plasma monitoreres. Diagnosen præmatur apnø skal muligvis genovervejes, hvis patienter ikke responderer tilstrækkeligt på endnu en stød-dosis eller en vedligeholdelsesdosis på 10 mg/kg/dag (se pkt. 4.4).

Dosisjusteringer og monitorering

Det kan være nødvendigt at monitorere koncentrationerne af koffein i plasma med jævne mellemrum gennem hele behandlingen hos børn, der udviser utilstrækkelig klinisk respons eller tegn på toksicitet. Endvidere kan det være nødvendigt at justere doserne ifølge lægens vurdering efter rutinemæssig monitorering af koffeinkoncentrationerne i plasma ved følgende eksempler på risikosituationer:

- meget præmature børn (gestationsalder <28 uger og/eller legemsvægt <1000 g), især ved parenteral ernæring
- spædbørn med nedsat lever- og nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2)
- spædbørn med krampelidelser
- spædbørn med kendt og klinisk signifikant hjertesygdom
- spædbørn der samtidig får lægemidler, der vides at interferere med koffeinmetabolisme (se pkt. 4.5)
- spædbørn hvis mødre indtager koffein, mens de producerer brystmælk til barnet.

Det er tilrådeligt at måle baseline koffeinniveauerne hos:

- spædbørn hvis mødre kan have indtaget store mængder koffein inden fødslen (se pkt. 4.4)
- spædbørn som tidligere er blevet behandlet med teofyllin, som metaboliseres til koffein.

Koffein har forlænget halveringstid hos præmature nyfødte børn, og der er potentiel risiko for akkumulering, hvilket kan gøre det nødvendigt at monitorere behandlede spædbørn i en længere periode (se pkt. 5.2).

Der bør tages blodprøver med henblik på monitorering, lige inden næste dosis i tilfælde af manglende terapeutisk effekt, og 2 til 4 timer efter den forudgående dosis, når der er mistanke om toksicitet.

Selv om der i litteraturen ikke er fastlagt et terapeutisk område for koffeinkoncentration i plasma, forbindes koffeinniveauer i forsøg med klinisk fordel i området fra 8 til 30 mg/l, og der er normalt ikke rejst bekymringer vedrørende sikkerheden i forbindelse med plasmaniveauer under 50 mg/l.

Behandlingens varighed

Der er ikke påvist en optimal behandlingsvarighed. I et nyligt, stort, multicenterforsøg med præmature nyfødte børn blev der rapporteret en gennemsnitlig behandlingsperiode på 37 dage.

I klinisk praksis fortsættes behandlingen sædvanligvis, indtil spædbarnet har nået en postmenstruel alder på 37 uger, hvor præmatur-betinget apnø sædvanligvis forsvinder spontant. Denne grænse kan dog ændres på baggrund af klinisk vurdering i enkelte tilfælde afhængigt af patientens respons på behandlingen, fortsat tilstedeværelse af episoder med apnø trods behandlingen eller andre kliniske overvejelser. Det anbefales, at administrationen med koffeincitrat afbrydes, når patienten ikke har haft signifikant attack af apnø i 5-7 dage.

Hvis patienten får tilbagevendende apnø, kan administration af koffeincitrat genstartes med enten en vedligeholdelsesdosis eller en halv stød-dosis, afhængigt af tidsintervallet mellem ophør af behandlingen med koffeincitrat, til der igen optrådte apnø.

På grund af den langsomme elimination af koffein i denne patientpopulation er der ingen krav om gradvis nedsættelse af dosis i forbindelse med behandlingsophør. Da der er risiko for tilbagefald med apnøer efter afbrydelse af behandlingen med koffeincitrat, bør patienten fortsat monitoreres i cirka én uge.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er begrænsede erfaringer hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. I et sikkerhedsstudie, udført efter udstedelse af markedsføringstilladelsen, syntes hyppigheden af bivirkninger at være højere hos et lille antal meget præmature spædbørn med nedsat nyre-/leverfunktion sammenlignet med præmature spædbørn uden nedsat organfunktion (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er der øget risiko for akkumulering. En reduceret daglig vedligeholdelsesdosis af koffeincitrat er nødvendig, og valg af dosis bør foretages på baggrund af målinger af koffeinkoncentrationen i plasma.

Hos meget præmature spædbørn påvirkes koffein-clearance ikke af leverfunktionen. Metabolisering af koffein i leveren udvikles progressivt i ugerne efter fødslen, og for de ældre spædbørn med leversygdom kan det være nødvendigt at monitorere koffeinniveauerne i plasma, og det kan være nødvendigt at foretage dosisjusteringer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Koffeincitrat kan administreres ved intravenøs infusion samt peroralt. Lægemidlet må ikke administreres ved intramuskulær, subkutan, intratekal eller intraperitoneal injektion.

Ved intravenøs administration bør koffeincitratet indgives ved kontrolleret intravenøs infusion ved brug af en sprøjte-infusionspumpe eller en anden infusionsanordning, der kan give afmålte doser. Koffeincitrat kan enten anvendes uden fortynding, eller det kan fortyndes i en steril infusionsopløsning som for eksempel glucose 50 mg/ml (5 %) eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalciumglukonat 100 mg/ml (10 %) umiddelbart efter udtrækning fra ampullen (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Apnø

Præmatur-betinget apnø er en eksklusionsdiagnose. Andre årsager til apnø (f.eks. lidelser i centralnervesystemet, primær lungesygdom, anæmi, sepsis, metaboliske forstyrrelser, kardiovaskulære abnormiteter eller obstruktiv apnø) bør udelukkes eller behandles korrekt, inden der påbegyndes behandling med koffeincitrat. Manglende respons til koffeinbehandling (om nødvendigt bekræftet ved måling af plasmaniveau) kan være en indikation på en anden årsag til apnø.

Koffeinindtagelse

Hos nyfødte børn, hvis mødre indtog store mængder koffein inden fødslen, bør baseline-koffeinkoncentrationerne i plasma måles inden påbegyndelse af behandling med koffeincitrat, da koffein let krydser placentaen og går over i fostrets kredsløb (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ammende mødre til nyfødte børn, der behandles med koffeincitrat, bør ikke indtage koffeinholdige mad- og drikkevarer eller lægemidler, der indeholder koffein (se pkt. 4.6), da koffein udskilles i modermælken (se pkt. 5.2).

Teofyllin

Hos nyfødte, der tidligere er behandlet med teofyllin, bør baseline caffeinkoncentrationerne i plasma måles inden påbegyndelse af behandling med caffeincitrat, da for tidligt fødte spædbørn metaboliserer teofyllin til caffein.

Krampeanfald

Caffein er et stimulerende middel, der påvirker centralnervesystemet, og der er indberettet krampeanfald i forbindelse med overdosering af caffein. Der skal udvises ekstrem forsigtighed, hvis caffeincitrat anvendes hos nyfødte med krampelidelser.

Kardiovaskulære reaktioner

Publicerede undersøgelser har vist, at caffein øger hjerterytmen, venstre ventrikelfunktion og slagvolumen. Caffeincitrat bør derfor anvendes med forsigtighed hos nyfødte med kendt kardiovaskulær sygdom. Det er påvist, at caffein forårsager takyarytmier hos modtagelige personer. Hos nyfødte er dette sædvanligvis en simpel sinus-takykardi. Hvis kardiokografi (CTG) har vist usædvanlige rytmeforstyrrelser, inden barnet er født, bør caffeincitrat administreres med forsigtighed.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Caffeincitrat skal administreres med forsigtighed til præmature nyfødte børn med nedsat nyre- eller leverfunktion. I et sikkerhedsstudie, udført efter udstedelse af markedsføringstilladelsen syntes hyppigheden af bivirkninger at være højere hos et lille antal at meget præmature spædbørn med nedsat nyre-/leverfunktion sammenlignet med præmature spædbørn uden nedsat organfunktion (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Med henblik på at undgå toksicitet skal caffeinkoncentrationen i plasma monitoreres hos denne population og dosis justeres på baggrund heraf.

Nekrotiserende enterocolitis

Nekrotiserende enterocolitis er en almindelig årsag til morbiditet og mortalitet hos præmature nyfødte børn. Der er rapporteret en mulig forbindelse mellem brugen af metylxantiner og udvikling af nekrotiserende enterocolitis. Der er dog ikke påvist en kausal sammenhæng mellem brugen af caffein eller andre metylxantiner og nekrotiserende enterocolitis. Som det gælder for alle for tidligt fødte spædbørn, skal de spædbørn, der bliver behandlet med caffeincitrat, monitoreres for udvikling af nekrotiserende enterocolitis (se pkt. 4.8).

Caffeincitrat bør anvendes med forsigtighed hos spædbørn, der lider af gastroøsofageal reflux, da behandlingen kan forværre denne tilstand.

Caffeincitrat medfører en generel øget metabolisme, som kan resultere i større energi- og ernæringskrav under behandlingen.

Væske- og elektrolyttab på grund af caffeincitrat kan gøre det nødvendigt at korrigere væske- og elektrolytforstyrrelserne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interkonversion mellem caffein og teofyllin forekommer hos præmature nyfødte børn. Disse aktive stoffer bør ikke anvendes samtidig.

Cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) er det vigtigste enzym, der er involveret i metabolismen af caffein hos mennesker. Caffein har derfor potentiale til at interagere med aktive stoffer, der er substrater for CYP1A2, at hæmme CYP1A2 eller inducere CYP1A2. Metabolismen af caffein hos præmature nyfødte børn er imidlertid begrænset på grund af deres endnu ikke fuldtudviklede leverenzymssystemer.

Selv om der kun findes begrænsede data vedrørende interaktioner mellem caffein og andre aktive stoffer hos præmature nyfødte børn, kan det være nødvendigt med lavere doser caffeincitrat ved samtidig administration af aktive stoffer, der nedsætter caffeineliminationen hos voksne (f.eks. cimetidin og ketoconazol). Desuden kan højere caffeincitratdoser kan være nødvendige ved samtidig administration af aktive stoffer, der øger caffeineliminationen (f.eks. fenobarbital og fenytoin). Hvis der er tvivl om mulige interaktioner, bør caffeinkoncentrationerne i plasma måles.

Da bakteriel overvækst i tarmen associeres med udvikling af nekrotiserende enterocolitis, kan samtidig administration med caffeincitrat og lægemidler, der hæmmer mavens syresekretion (antihistamin H2-receptorblokkere eller protonpumpehæmmere), i teorien øge risikoen for nekrotiserende enterocolitis (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig brug af caffein og doxapram kan forstærke disse stoffers stimulerende virkninger på det kardiorespiratoriske system og centralnervesystemet. Hvis samtidig brug er indiceret, skal hjerterytmen og blodtrykket monitoreres nøje.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I dyreforsøg har caffein vist sig at være embryotoksisk og teratogent ved høje doser. Disse virkninger er ikke relevante i forbindelse med kortvarig administration hos præmature nyfødte børn (se pkt. 5.3).

Amning

Caffein udskilles i modermælken og krydser let placentaen og går over i fostrets kredsløb (se pkt. 5.2). Ammende mødre til nyfødte børn, der behandles med caffeincitrat, bør ikke indtage caffeinholdige mad- og drikkevarer eller lægemidler, der indeholder caffein.

Hos nyfødte børn, hvis mødre indtog store mængder caffein inden fødslen, bør baseline caffeinkoncentrationerne i plasma måles inden påbegyndelse af behandling med caffeincitrat (se pkt. 4.4).

Fertilitet

De virkninger på reproduktionen, der er observeret hos dyr, er ikke relevante i denne indikation hos præmature nyfødte børn (se pkt. 5.2).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Caffeincitrats sandsynlige bivirkninger kan forudsiges på baggrund af den kendte farmakologi og toksikologi for caffein og andre metylxantiner. De beskrevne bivirkninger inkluderer stimulering af centralnervesystemet (CNS) såsom krampeanfald, irritabilitet, rastløshed og anspændthed, kardielle virkninger som for eksempel takykardi, arytmie, hypertension samt øget slagvolumen, metaboliserings- og ernæringsforstyrrelser såsom hyperglykæmi. Disse virkninger er dosisrelaterede og kan nødvendiggøre måling af plasmaniveau og dosisreduktion.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, der kan associeres med caffeincitrat, og som er beskrevet i litteraturen samt indsamlet fra et sikkerhedsstudie efter udstedelse af markedsføringstilladelsen, er opstillet nedenfor ifølge systemorganklasse og foretrukket term (i henhold til MedDRA).

Hyppigheden defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Sepsis	Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktion	Sjælden
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi	Almindelig
	Hypoglykæmi, manglende trivsel, fødeintolerans	Ikke kendt
Nervesystemet	Krampeanfald	Ikke almindelig
	Irritabilitet, anspændthed, rastløshed, hjerneskade	Ikke kendt
Øre og labyrint	Døvhed	Ikke kendt
Hjerte	Takykardi	Almindelig
	Arytmi	Ikke almindelig
	Øget <i>output</i> fra venstre ventrikelfunktion og øget slagvolumen	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Regurgitation, øget gastrisk aspirat, nekrotiserende enterocolitis	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Flebitis ved infusionsstedet, inflammation ved infusionsstedet	Almindelig
Undersøgelser	Øget urinproduktion, øget urinnatrium og -calcium, nedsat hæmoglobin, nedsat thyroxin	Ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nekrotiserende enterocolitis er en almindelig årsag til morbiditet og mortalitet hos præmature nyfødte børn. Der er rapporter om en mulig sammenhæng mellem brugen af metylxantiner og udvikling af nekrotiserende enterocolitis. Der er dog ikke påvist en kausal sammenhæng mellem brugen af koffein eller andre metylxantiner og nekrotiserende enterocolitis.

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med koffeincitrat hos 85 præmature nyfødte børn (se pkt. 5.1) blev nekrotiserende enterocolitis diagnosticeret i forsøgets blinde fase hos to spædbørn i aktiv behandling og hos ét spædbarn i placebo-behandling samt hos tre spædbørn i koffein-behandling under studiets åbne fase. Tre af spædbørnene, som udviklede nekrotiserende enterocolitis under forsøget, døde. Et stort, multicenterstudie ($n=2006$), der undersøgte det langsigtede resultat af behandling af præmature nyfødte børn med koffeincitrat (se pkt. 5.1), viste ingen øget hyppighed af nekrotiserende enterocolitis hos den koffeinbehandlede gruppe sammenlignet med den placebobehandlede gruppe. Som det gælder for alle for tidligt fødte spædbørn, skal de spædbørn, der bliver behandlet med koffeincitrat, monitoreres for udvikling af nekrotiserende enterocolitis (se pkt. 4.4).

Hjertesygdomme, krampeanfald og døvhed blev observeret, men var hyppigere i placebo-gruppen.

Koffein kan undertrykke erythropoietin-syntesen og derved reducere hæmoglobinkoncentrationen ved forlænget behandling.

Der er registreret forbigående fald i thyroxin (T4) hos spædbørn i starten af behandlingen, men de opretholdes ikke i forbindelse med vedvarende behandling.

Der er ingen indikationer på langvarige reaktioner på neonatal caffeinbehandling med hensyn til neuroudvikling eller manglende evne til at trives eller på de kardiovaskulære, gastrointestinale eller endokrine systemer. Caffein synes hverken at forværre cerebral hypoksi eller at forværre nogen medfølgende skader, selvom muligheden ikke kan udelukkes.

Andre særlige populationer

I et sikkerhedsstudie, udført efter udstedelse af markedsføringstilladelsen, med 506 præmature spædbørn behandlet med caffeincitrat er sikkerhedsdata blevet indsamlet hos 31 meget præmature spædbørn med nedsat nyre-/leverfunktion. Bivirkninger syntes at forekomme hyppigere hos denne undergruppe med nedsat organfunktion end hos andre observerede spædbørn uden nedsat organfunktion. Kardielle forstyrrelser (takykardi, herunder et enkelt tilfælde af arytmi) blev indberettet oftest.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Publicerede caffeinniveauer i forbindelse med overdosering i plasma har ligget i området fra cirka 50 mg/l til 350 mg/l.

Symptomer

Tegn og symptomer rapporteret i litteraturen efter overdosering med caffein hos præmature nyfødte børn omfatter hyperglykæmi, hypokaliæmi, små rystelser i ekstremiteterne, rastløshed, hypertoni, opistotonus, tonisk-kloniske bevægelser, krampeanfald, takypnø, takykardi, opkastning, maveirritation, mave-tarmblødning, pyreksi, anspændthed, forhøjet niveau af urea i blod og forhøjet antal hvide blodlegemer samt ufrivillige bevægelser af kæbe og læber. Der er indberettet ét tilfælde af overdosering med caffein, der blev kompliceret af udvikling af intraventrikulær blødning og langvarig neurologisk følgesygdom. Der er ingen indberetninger af dødsfald associeret med overdosering med caffein hos præmature nyfødte børn.

Behandling

Behandling af caffeinoverdosering er primært symptomatisk og understøttende. Kalium- og glukosekoncentrationerne i plasma bør monitoreres, og hypokaliæmi og hyperglykæmi bør korrigeres. Caffeinkoncentrationerne i plasma har vist sig at falde efter udskiftningstransfusion. Krampeanfald kan behandles med intravenøs administration af krampestillende midler (diazepam eller et barbiturat såsom pentobarbitalnatrium eller fenobarbital).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoanaleptika, xantinderivater, ATC-kode: N06BC01

Virkningsmekanisme

Caffein er strukturelt relateret til metylxantinerne teofyllin og teobromin.

De fleste af dets virkninger er tilskrevet antagonismen af adenosinreceptorer, både A1 og A2A undertyper, påvist i receptorbindingsanalyser og observeret ved koncentrationer, der nærmer sig de koncentrationer, der opnås terapeutisk i denne indikation.

Farmakodynamisk virkning

Caffein virker primært som et CNS-stimulerende middel. Dette er grundlaget for caffains virkning i præmatur-betinget apnø, for hvilket der har været foreslået adskillige virkningsmekanismer, herunder: (1) stimulering af åndedrætscentret, (2) øget minutventilation, (3) nedsat grænse for hyperkapni, (4) øget respons på hyperkapni, (5) øget tonus i skeletmuskulaturen (6) nedsat diafragmatisk træthed, (7) øget metabolisme og (8) øget iltforbrug.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske virkning af caffeincitrat blev vurderet i et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt studie, der sammenlignede caffeincitrat med placebo hos 85 præmature spædbørn (gestationsalder 28 til <33 uger) med præmatur-betinget apnø. Spædbørnene fik en 20 mg/kg caffeincitrat stød-dosis intravenøst. Der blev derefter administreret en daglig vedligeholdelsesdosis på 5 mg/kg caffeincitrat enten intravenøst eller oralt (gennem en sonde) i op til 10-12 dage. Protokollen tillod, at spædbørnene blev "reddet" med en åben fase-caffeincitratbehandling, hvis deres apnø vedblev at være ukontrolleret. I disse tilfælde fik spædbørnene endnu en stød-dosis på 20 mg/kg caffeincitrat efter behandlingsdag 1 og inden behandlingsdag 8.

Under behandlingen med caffeincitrat forekom der flere dage uden tilfælde af apnø (3,0 dage versus 1,2 dage for placebo; $p=0,005$); og en højere procentdel af patienterne havde desuden ingen tilfælde af apnø i ≥ 8 dage (caffein 22 % versus placebo 0 %).

Et nyligt, stort placebokontrolleret, multicenterforsøg ($n=2006$) undersøgte de kort- og langvarige (18-21 måneder) resultater af caffeinbehandling hos præmature nyfødte børn. En gruppe spædbørn, som blev randomiseret til at få caffeincitrat, modtog en intravenøs stød-dosis på 20 mg/kg efterfulgt af en daglig vedligeholdelsesdosis på 5 mg/kg. Hvis apnøerne vedblev, kunne den daglige vedligeholdelsesdosis øges til maksimalt 10 mg/kg caffeincitrat. Vedligeholdelsesdoserne blev justeret en gang om ugen i forhold til ændringer i kropsvægt og kunne gives oralt, når spædbarnet kunne tåle fuldstændig enteral ernæring. Caffeinbehandling reducerede hyppigheden af bronkopulmonal dysplasi [odds ratio (95 % CI) 0,63 (0,52 til 0,76)] og forbedrede overlevelsesraten uden invaliderende neuroudvikling [odds ratio (95 % CI) 0,77 (0,64 til 0,93)].

Omfanget og typen af caffainets virkning på dødsfald og invaliditet var forskellig afhængigt af, hvilket omfang af respiratorisk støtte spædbarnet havde behov for ved randomiseringen, hvilket indikerede mere gavn for de understøttede spædbørn [odds ratio (95 % CI) for død og invaliditet, se tabellen nedenfor].

Dødsfald eller invaliditet inddelt i undergrupper efter respiratorisk støtte ved indtræden i forsøget

Undergrupper	Odds ratio (95% CI)
Ingen støtte	1,32 (0,81 til 2,14)
Ikke-invasiv støtte	0,73 (0,52 til 1,03)
Endotracheal tube	0,73 (0,57 til 0,94)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Caffeincitrat dissocieres hurtigt i vandig opløsning. Citrat-delen metaboliseres hurtigt ved infusion eller indtagelse.

Absorption

Virkningen af caffein fra caffeincitrat starter inden for få minutter efter påbegyndelse af infusionen. Efter oral administration af 10 mg caffein (base)/kg legemsvægt til præmature nyfødte børn lå den maksimale plasma-caffeinkoncentration (C_{max}) i området fra 6 til 10 mg/l, og middeltiden til den

maksimal koncentration (t_{max}) lå i området fra 30 minutter til 2 timer. Omfanget af absorption påvirkes ikke af indtagelse af modermælkserstatning, men t_{max} kan være forlænget.

Fordeling

Caffein distribueres hurtigt i hjernen efter administration af caffeincitrat. Caffeinkoncentrationerne i cerebrospinalvæsken hos præmature nyfødte børn tilnærmer sig deres plasmaniveauer. Middelfordelingsvolumenet (V_d) af caffein hos spædbørn (0,8-0,9 l/kg) er lidt højere end hos voksne (0,6 l/kg). Data vedrørende plasmaproteinbinding er hverken tilgængelige for nyfødte eller spædbørn. Hos voksne rapporteres middelplasmaproteinbindingen *in vitro* at være cirka 36 %.

Caffein krydser let placenta og går over i fostrets kredsløb og udskilles i modermælken.

Biotransformation

Caffeins metabolisme hos præmature nyfødte børn er meget begrænset på grund af deres endnu ikke fuldt udviklede leverenzymssystemer, og de fleste af de aktive stoffer udskilles i urinen. Leverens cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) er involveret i biotransformationen af caffein hos ældre personer. Interkonversion mellem caffein og teofyllin er blevet indberettet hos præmature nyfødte børn. Caffeinniveauerne er cirka 25 % af teofyllin-niveauerne efter administration af teofyllin, og cirka 3-8 % af administreret caffein forventes at blive omdannet til teofyllin.

Elimination

Hos yngre spædbørn er elimination af caffein meget langsommere end hos voksne på grund af spædbørnernes endnu ikke fuldt udviklede lever- og/eller nyrefunktion. Hos nyfødte sker caffeine-clearance næsten udelukkende ved udskillelse via nyrerne. Caffeins middelhalveringstid ($t_{1/2}$) og fraktion udskilt uændret i urinen (A_e) hos børn er omvendt i forhold til gestationsalder / postmenstruel alder. Hos nyfødte er $t_{1/2}$ cirka 3-4 dage, og A_e er cirka 86 % (inden for 6 dage). Ved 9 måneders alderen nærmer caffeine metabolisme sig det, der ses hos voksne ($t_{1/2} = 5$ timer og $A_e = 1$ %). Der er ikke gennemført forsøg, der undersøgte caffeine farmakokinetik hos nyfødte med lever- eller nyreinsufficiens.

I tilfælde af signifikant nedsat nyrefunktion er det på grund af den øgede risiko for akkumulering nødvendigt at nedsætte den daglige vedligeholdelsesdosis af caffein, og fastsættelsen af dosis bør være vejledt af målinger af caffein i blodet. Hos præmature nyfødte børn med kolestatisk hepatitis er der observeret forlænget eliminationshalveringstid af caffein med en stigning af plasmaniveauer over den normale grænse for variation, hvilket indikerer særlig forsigtighed i forbindelse med dosering til sådanne patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser af caffein. Ved højere doser blev der imidlertid hos gnavere induceret krampeanfald. Ved terapeutiske doser blev der observeret visse adfærdsmæssige ændringer hos nyfødte rotter; sandsynligvis som resultat af øget adenosinreceptoraktivitet, der vedvarede i voksenlivet. Caffein viste hverken mutagen eller onkogen risiko. Det teratogene potentiale og de virkninger på reproduktionen, der er observeret hos dyr, er ikke relevante i caffeincitrats indikation hos populationen præmature nyfødte børn.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat

Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler eller administreres samtidig i den samme intravenøse slange med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter åbning af ampullen bør lægemidlet anvendes omgående.

Den fortyndede opløsnings kemiske og fysiske kompatibilitet er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet, når det administreres sammen med infusionsvæsker, anvendes umiddelbart efter fortynding ved brug af aseptisk teknik.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart, type I-glas, 1 ml ampul forsynet med 2 blå ringe.
Pakningsstørrelse af 50 ampuller

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette produkt skal håndteres under nøje overholdelse af aseptisk teknik, da produktet ikke indeholder konserveringsmidler.

Gencebok skal inden administration undersøges visuelt for partikler i væsken samt for misfarvning. Ampuller, hvis væske er misfarvet eller indeholder synlige partikler, skal kasseres.

Gencebok kan enten anvendes ufortyndet eller fortyndet i sterile infusionsopløsninger, såsom glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalciumglukonat 100 mg/ml (10 %) umiddelbart efter udtrækning fra ampullen.

Den fortyndede opløsning skal være klar og farveløs. Ufortyndede og fortyndede parenterale opløsninger skal undersøges visuelt for partikler i væsken og misfarvning inden administration. Opløsningen må ikke anvendes, hvis væsken er misfarvet, eller hvis der ses fremmede partikler i væsken.

Kun til engangsbrug. Eventuel ubrugt væske i ampullen skal kasseres. Ubrugte portioner må ikke gemmes til senere administration.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gennisium Pharma
Faculté Cochin – Paris Biotech Santé
24 rue du Faubourg St Jacques
75014 Paris - France

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1465/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19 august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af **PSUR'er** for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH - Marketing Authorisation Holder) skal indgå en aftale med de relevante nationale myndigheder om den endelige tekst til et kort, der egner sig til neonatale intensivafdelinger. Kortet skal indeholde følgende hovedelementer og skal ved lancering af produktet leveres til alle neonatale intensivafdelinger, hvor det er sandsynligt, at lægemidlet vil blive anvendt:

- Gencebok er beregnet til behandling af primær apnø
- Behandling med Gencebok skal foregå i en neonatal intensivafdeling og initieres og superviseres af en læge med erfaring i intensiv neonatal behandling
- Detaljer om loading- og vedligeholdelsesdoser og oplysninger om, at caffein kan akkumuleres i præmature nyfødte børn på grund af den lange halveringstid.

- En caffeindosis udtrykt som caffeinbase er det halve af en caffeindosis udtrykt som caffeincitrat (10 mg caffeincitrat svarer til 5 mg caffeinbase), og ordineringer skal tydeligt angive, at der skal administreres caffeincitrat.
- Gencebok indeholder 10 mg caffeincitrat svarende til 5 mg caffeinbase og skal administreres i overensstemmelse med følgende doseringsskema:

	Caffeincitratdosis (volumen)	Caffeincitratdosis(mg/kg legemsvægt)	Administrationsvej	Hyppighed
dosis	2.0 ml/kg legemsvægt	20 mg/kg legemsvægt	Intravenøs infusion (over 30 minutter)	En gang
Vedligeholdelsesdosis*	0.5 ml/kg legemsvægt	5 mg/kg legemsvægt	Intravenøs infusion (over 10 minutter) eller ved oral administration	Hver 24. time *

* Startende 24 timer efter dosen

- Lægemidlet skal anvendes med det samme efter åbning af ampullen, og ubrugte portioner i ampullen skal bortskaffes
- Baseline plasmaniveauerne skal måles på grund af en øget risiko for toksicitet, hvis
 - o Det nyfødte barn tidligere er behandlet med teofyllin
 - o Moderen har indtaget store mængder caffein forud for fødslen eller amning
- Caffein og teofyllin må ikke anvendes sideløbende
- Patienten skal monitoreres tæt, hvis caffein og doxapram anvendes sideløbende
- Yderligere monitorering af caffein i plasma og justering af dosis kan være nødvendig i risikosituationer, f.eks. i forbindelse med præmature nyfødte børn:
 - o Med kolestatisk hepatitis
 - o Med signifikant nedsat nyrefunktion
 - o Med krampeanfald
 - o Med en hjertesygdom
 - o Med mindre end 28 ugers gestationsalder og/eller en kropsvægt på <1000 g, især hvis barnet får parental ernæring
 - o Med samtidig administration af lægemidler, der interfererer med caffeinmetabolisme
- Der kan opstå hjerteproblemer (herunder arytmier) hos nyfødte børn med en eksisterende hjertesygdom
- Alle formodede bivirkninger skal rapporteres i overensstemmelse med de nationale krav
- Hvis der er mistanke om især kramper, krampeanfald, nekrotiserende enterocolitis, symptomer og tegn på caffeinabstinenser, medicinsk unormal nedsat vægtøgning eller interaktion med andre lægemidler i forbindelse med anvendelsen af caffeincitrat, skal dette indberettes til <indsæt det lokale navn og den lokale adresse på Gennisium Pharma >.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gencebok 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Caffeincitrat
(svarende til 5 mg/ml caffein (base))

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml ampul indeholder 10 mg caffeincitrat (svarende til 5 mg caffein (base)).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Citronsyremonohydrat, natriumcitrat, vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning 50 ampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs brug
Oral brug
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning eller fortynding.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Eventuelt ubrugt opløsning skal bortskaffes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gennisium Pharma
Faculté Cochin – Paris Biotech Santé
24 rue du Faubourg St Jacques
F-75014 Paris - Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1465/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKETTE TIL AMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Gencebok 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning
Caffeincitrat
(svarende til 5 mg/ml caffein (base))
i.v./oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Gencebok 10 mg/ml infusionsvæske, opløsning caffeincitrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden Deres nyfødte barn begynder at få behandling med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg Deres spædbarns læge, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt Deres spædbarns læge, hvis Deres spædbarn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før Deres spædbarn begynder at få Gencebok
3. Sådan vil Deres spædbarn få Gencebok
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Gencebok indeholder det aktive stof caffeincitrat, som stimulerer centralnervesystemet og tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes metylxantiner.

Gencebok anvendes til behandling af afbrudt åndedræt hos for tidligt fødte spædbørn (primær apnø hos præmature nyfødte børn).

Disse korte perioder, hvor for tidligt fødte spædbørn holder op med at trække vejret, skyldes, at spædbarnets åndedrætscentre ikke er fuldt udviklede. Det er påvist, at dette lægemiddel reducerer antallet af episoder med afbrudt åndedræt hos for tidligt fødte spædbørn.

2. Det skal de vide, før Deres spædbarn begynder at få Gencebok

Brug ikke Gencebok:

- Hvis Deres nyfødte spædbarn er allergisk over for caffeincitrat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (se punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt Deres spædbarns læge, før Deres nyfødte barn begynder at få Gencebok.

Før behandling med Gencebok for primær apnø hos for tidligt fødte spædbørn påbegyndes, skal alle andre årsager til apnø være udelukket eller korrekt behandlet af Deres spædbarns læge.

Gencebok bør anvendes med forsigtighed. Fortæl det til Deres spædbarns læge:

- Hvis Deres nyfødte barn lider af krampeanfald
- Hvis Deres nyfødte barn lider af hjertesygdom
- Hvis Deres nyfødte barn har nyre- eller leverproblemer
- Hvis Deres nyfødte barn ofte gylper
- Hvis Deres nyfødte barn producerer mere urin end sædvanlig
- Hvis Deres nyfødte barn har nedsat vægtøgning eller nedsat fødeindtag
- Hvis De (moderen) indtog koffein inden fødslen

Brug af anden medicin sammen med Gencebok

Fortæl det altid til Deres spædbarns læge, hvis Deres nyfødte barn får anden medicin, for nylig har fået anden medicin eller er planlagt til at få anden medicin.

Fortæl det altid til Deres spædbarns læge, hvis Deres nyfødte barn tidligere er blevet behandlet med teofyllin.

Deres spædbarn må ikke få følgende lægemidler under behandlingen med Gencebok, uden at De først har talt med Deres spædbarns læge herom. Lægen vil måske være nødt til at justere dosis eller udskifte et af lægemidlerne med et andet:

- teofyllin (anvendes til behandling af åndedrætsbesvær)
- doxapram (anvendes til behandling af åndedrætsbesvær)
- cimetidin (anvendes til behandling af mavesygdom)
- ketoconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- fenobarbital (anvendes til behandling af epilepsi)
- fenytoin (anvendes til behandling af epilepsi)

Dette lægemiddel kan øge risikoen for alvorlig tarmsygdom med blod i afføringen (nekrotiserende enterocolitis), når det anvendes sammen med lægemidler, der anvendes til behandling af mavesygdom (som for eksempel antihistamin H2-receptorblokkere eller protonpumpehæmmere, der nedsætter dannelsen af mavesyre).

Graviditet og amning

Hvis De (moderen) ammer, mens Deres spædbarn behandles med Gencebok, bør De ikke drikke kaffe eller indtage andre produkter, der indeholder store mængder koffein, da koffein passerer over i modermælken.

Gencebok indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per dosis; dvs. at det kan betragtes som 'natrium-frit'.

3. Sådan vil Deres spædbarn få Gencebok

Gencebok bør kun anvendes i en intensivafdeling for nyfødte, hvor passende faciliteter til overvågning af patienten er tilgængelige. Behandlingen bør påbegyndes af en læge, der har erfaring i intensiv behandling af nyfødte.

Dosis

Deres spædbarns læge vil ordinere den mængde Gencebok, der passer til Deres spædbarns vægt. Startdosen er 20 mg per kg legemsvægt (svarende til 2 ml per kg legemsvægt). Vedligeholdelsesdosen er 5 mg per kg legemsvægt (svarende til 0,5 ml per kg legemsvægt) hver 24. time.

Anvendelsesmåde og administrationsvej

Gencebok vil blive indgivet ved kontrolleret intravenøs infusion ved hjælp af en sprøjte-infusionspumpe eller en anden infusionsanordning, der kan give afmålte doser. Denne metode kaldes også et "drop".

Nogle af doserne (vedligeholdelsesdoserne) kan gives gennem munden.

Det kan være nødvendigt, at lægen regelmæssigt i løbet af behandlingen tager en blodprøve og kontrollerer niveauet af koffein i spædbarnets blod for at undgå forgiftning.

Behandlingens varighed

Deres spædbarns læge vil tage stilling til, nøjagtigt hvor længe Deres nyfødte spædbarn skal fortsætte behandlingen med Gencebok.

Hvis Deres spædbarn har 5 til 7 dage uden åpnø, stopper lægen behandlingen.

Hvis Deres nyfødte spædbarn har fået for meget Gencebok

Deres nyfødte barn kan få feber, hurtigt åndedræt (takypnø), blive anspændt, få muskelrystelser, kaste op, få for højt niveau af sukker i blodet (hyperglykæmi), få for lavt niveau af kalium i blodet (hypokaliæmi), få høje niveauer i blodet af visse kemikalier (urea), forhøjet antal af visse celler (leukocytter) i blodet samt krampeanfald, hvis Deres nyfødte barn får mere caffeincitrat end det bør. Hvis dette sker, skal behandlingen med Gencebok omgående afbrydes, og Deres læge vil behandle overdoseringen.

Spørg Deres spædbarns læge, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan imidlertid være vanskeligt at skelne bivirkningerne fra hyppige komplikationer, der forekommer hos for tidligt fødte spædbørn og komplikationer på grund af sygdommen.

Mens Deres nyfødte spædbarn er i behandling med Gencebok, kan han/hun få nogle af følgende reaktioner:

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kan vurderes ud fra tilgængelige data

- alvorlig tarmsygdom med blod i afføringen (nekrotiserende enterocolitis)

Deres spædbarns læge kan også anse følgende andre bivirkninger for at være alvorlige i forbindelse med den globale kliniske vurdering.

Andre bivirkninger

Almindeligt indberettede bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker)

- lokale betændelsesreaktioner ved infusionsstedet
- hjerteforstyrrelser som for eksempel hurtige hjerteslag (takykardi)
- ændring i sukkerindholdet i blod eller serum (hyperglykæmi)

Ikke almindeligt indberettede bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 mennesker)

- stimulering af centralnervesystemet som for eksempel krampeanfald
- hjerteforstyrrelser som for eksempel uregelmæssige hjerteslag (arytmi)

Sjældent indberettede bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 mennesker)

- allergiske reaktioner

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kan vurderes ud fra data

- infektion i blodet (sepsis)
- ændring i sukkerindholdet i blod eller serum (hypoglykæmi), nedsat vækst, fødevarerintolerans (abnorm reaktion i forbindelse med fødeindtagelse)
- stimulering af centralnervesystemet såsom irritabilitet, nervøsitet og rastløshed; hjerneskade
- døvhed
- gylpning, øget overløb fra maven
- øget urinproduktion, stigning i visse stoffer i urinen (natrium og kalcium)

- ændringer i blodprøver (reduceret niveau af hæmoglobin efter langvarig behandling og reduceret skjoldbruskkirtelhormon ved starten af behandlingen)

Indberetning af bivirkninger

Hvis Deres nyfødte barn får bivirkninger, bør De tale med Deres spædbarns læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Alle ampuller med parenterale opløsninger skal undersøges visuelt for partikler i væsken inden indgivelse. Efter at ampullen er åbnet, skal indholdet anvendes omgående.

6. Pakningstørrelser og yderligere oplysninger

Gencebok indeholder:

Aktivt stof: caffeincitrat.

Hver ml indeholder 10 mg caffeincitrat (svarende til 5 mg/ml caffein (base)).

Hver 1 ml ampul indeholder 10 mg caffeincitrat (svarende til 5 mg caffein (base)).

Øvrige indholdsstoffer: citronsyre, natriumcitrat og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Gencebok er en injektionsvæske, opløsning. Gencebok er en klar, farveløs opløsning, der leveres i glasampuller forsynet med 2 blå ringe. Hver karton indeholder 50 ampuller.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Gennisium Pharma

Faculté Cochin – Paris Biotech Santé

24 rue du Faubourg St Jacques

F-75014 Paris - Frankrig

Fremstiller (batchfrigivelse)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

F-94120 Fontenay Sous-Bois

Frankrig

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Lietuva

Gennisium Pharma

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

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

Ελλάδα

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

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

Ireland

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

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

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

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

Mercapharm Sp. z o. o.
Tel.: +48 57 33 55 888
info@mercapharm.com.pl

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale.

Der findes detaljerede oplysninger i det medfølgende produktresumé for Gencebok.