

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gencebok 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 10 mg κιτρικής καφεΐνης (που ισοδυναμεί με 5 mg καφεΐνης).

Κάθε φύσιγγα του 1 ml περιέχει 10 mg κιτρικής καφεΐνης (που ισοδυναμεί με 5 mg καφεΐνης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο, υδατικό διάλυμα με pH 4.8 και ωσμωμοριακότητα 65-95 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της πρωτοπαθούς άπνοιας πρόωρων νεογνών.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού πεπειραμένου στην εντατική θεραπεία νεογνών. Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών στην οποία υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή μέσα για την επιτήρηση και την παρακολούθηση των ασθενών.

#### Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε βρέφη που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία είναι μια δόση φόρτισης 20 mg κιτρικής καφεΐνης ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενη μέσω βραδείας ενδοφλέβιας έγχυσης επί 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας μια αντλία έγχυσης με σύριγγα ή άλλη δοσιμετρική συσκευή έγχυσης. Έπειτα από διάστημα 24 ωρών, μπορούν να χορηγηθούν δόσεις συντήρησης των 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους μέσω βραδείας ενδοφλέβιας έγχυσης επί 10 λεπτά κάθε 24 ώρες. Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν δόσεις συντήρησης των 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους μέσω από του στόματος χορήγησης, όπως μέσω ρινογαστρικού σωλήνα κάθε 24 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση φόρτισης και οι συνιστώμενες δόσεις συντήρησης κιτρικής καφεΐνης παρέχονται στον ακόλουθο πίνακα όπου διευκρινίζεται η σχέση μεταξύ όγκων έγχυσης και χορηγούμενων δόσεων που εκφράζονται ως κιτρική καφεΐνη.

Η δόση που εκφράζεται ως καθαρή καφεΐνη είναι το ήμισυ της δόσης όταν εκφράζεται ως κιτρική καφεΐνη (10 mg κιτρικής καφεΐνης είναι ισοδύναμα με 5 mg καθαρής καφεΐνης).

	Δόση κιτρικής καφεΐνης (Όγκος)	Δόση κιτρικής καφεΐνης (mg/kg σωματικού βάρους)	Οδός	Συχνότητα
Δόση φόρτισης	2 ml/kg σωματικού βάρους	20 mg/kg σωματικού βάρους	Ενδοφλέβια έγχυση (επί 30 λεπτά)	Μία φορά

Δόση συντήρησης*	0,5 ml/kg σωματικού βάρους	5 mg/kg σωματικού βάρους	Ενδοφλέβια έγχυση (επί 10 λεπτά) ή από του στόματος χορήγηση	Κάθε 24 ώρες*
------------------	----------------------------	--------------------------	--	---------------

\* Ξεκινώντας 24 ώρες μετά τη δόση φόρτισης

Σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη συνιστώμενη δόση φόρτισης, μπορεί να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση φόρτισης των 10-20 mg/kg το μέγιστο μετά από 24 ώρες. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης, μπορούν να χορηγηθούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης των 10 mg/kg σωματικού βάρους, λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο συσσώρευσης της καφεΐνης λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη και την προοδευτικά αυξανόμενη δυνατότητα μεταβολισμού της καφεΐνης σε σχέση με την ηλικία του βρέφους μετά την τελευταία εμμηνορυσία (βλ. παράγραφο 5.2). Όπου ενδείκνυται κλινικά, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καφεΐνης στο πλάσμα. Ενδέχεται να επανεκτιμηθεί η διάγνωση της άπνοιας πρόωρων νεογνών εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε δεύτερη δόση φόρτισης ή δόση συντήρησης των 10 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Προσαρμογή δόσης και παρακολούθηση*

Οι συγκεντρώσεις καφεΐνης στο πλάσμα ενδέχεται να χρειάζεται να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε περιπτώσεις ατελούς κλινικής ανταπόκρισης ή σημείων τοξικότητας.

Επιπρόσθετα, οι δόσεις μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστούν ανάλογα με την ιατρική κρίση έπειτα από παρακολούθηση ρουτίνας των συγκεντρώσεων καφεΐνης στο πλάσμα σε καταστάσεις κινδύνου όπως:

- πολύ πρόωρα βρέφη (ηλικία κυοφορίας < 28 εβδομάδες ή/και σωματικό βάρος < 1000 γρ.), ειδικά όταν λαμβάνουν παρεντερική διατροφή
- βρέφη με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)
- βρέφη με διαταραχές επιληπτικών κρίσεων
- βρέφη με γνωστή και κλινικά σημαντική καρδιακή νόσο
- βρέφη που λαμβάνουν συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστό ότι παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της καφεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5)
- βρέφη των οποίων οι μητέρες καταναλώνουν καφεΐνη ενόσω παρέχουν μητρικό γάλα για τη θρέψη.

Είναι σκόπιμο να μετριοούνται τα βασικά επίπεδα της καφεΐνης σε:

- βρέφη των οποίων οι μητέρες ενδέχεται να έχουν καταναλώσει μεγάλες ποσότητες καφεΐνης πριν από τον τοκετό (βλ. παράγραφο 4.4)
- βρέφη στα οποία έχει προηγουμένως χορηγηθεί θεοφυλλίνη, η οποία μεταβολίζεται σε καφεΐνη.

Η καφεΐνη έχει παρατεταμένη ημίσεια ζωή σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη και υπάρχει ενδεχόμενο συσσώρευσης, γεγονός που μπορεί να επιβάλει παρακολούθηση των βρεφών που λαμβάνουν θεραπεία για παρατεταμένο διάστημα (βλ. παράγραφο 5.2).

Δείγματα αίματος για παρακολούθηση θα πρέπει να λαμβάνονται ακριβώς πριν από την επόμενη δόση σε περίπτωση θεραπευτικής αποτυχίας και 2 έως 4 ώρες μετά την προηγούμενη δόση όταν υπάρχει υποψία τοξικότητας.

Παρόλο που δεν έχει καθοριστεί στη βιβλιογραφία θεραπευτικό εύρος συγκέντρωσης καφεΐνης στο πλάσμα, τα επίπεδα καφεΐνης σε μελέτες που σχετίζονται με το κλινικό όφελος κυμαίνονται από 8 έως 30 mg/l και κανονικά δεν έχει προκληθεί ανησυχία για την ασφάλεια με επίπεδα πλάσματος κάτω από 50 mg/l.

#### *Διάρκεια θεραπείας*

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας δεν έχει καθιερωθεί. Σε μια πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη, αναφέρθηκε διάμεση περίοδος θεραπείας 37 ημερών.

Στην κλινική πρακτική, η θεραπεία συνήθως συνεχίστηκε μέχρι το βρέφος να φτάσει σε ηλικία 37 εβδομάδων από την τελευταία εμμηνορρυσία, καθώς μέχρι τότε η άπνοια πρόωρων νεογνών συνήθως υποχωρεί αυτομάτως. Το όριο αυτό μπορεί ωστόσο να αναθεωρηθεί ανάλογα με την κλινική αξιολόγηση σε μεμονωμένες περιπτώσεις ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία, τη συνεχιζόμενη παρουσία απνοϊκών επεισοδίων παρά τη θεραπεία, ή άλλα κλινικά ζητήματα. Συνιστάται να σταματά η χορήγηση της κιτρικής καφεΐνης όταν ο ασθενής δεν παρουσιάσει σημαντικό απνοϊκό επεισόδιο για 5-7 ημέρες.

Εάν ο ασθενής παρουσιάσει υποτροπιάζουσα άπνοια, η χορήγηση της κιτρικής καφεΐνης μπορεί να ξεκινήσει πάλι είτε με δόση συντήρησης είτε με μισή δόση φόρτισης, ανάλογα με το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη διακοπή της κιτρικής καφεΐνης μέχρι την υποτροπή της άπνοιας. Λόγω της αργής απέκκρισης της καφεΐνης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, δεν υπάρχει απαίτηση για σταδιακή μείωση της δόσης κατά τη διακοπή της θεραπείας.

Καθώς υπάρχει κίνδυνος υποτροπής της άπνοιας μετά τη διακοπή της θεραπείας με κιτρική καφεΐνη, η παρακολούθηση του ασθενούς θα πρέπει να συνεχιστεί για περίπου μία εβδομάδα.

### *Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Σε μία μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας, η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε έναν μικρό αριθμό πολύ πρόωρων βρεφών με νεφρική/ ηπατική δυσλειτουργία φαίνεται να ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τα πρόωρα βρέφη χωρίς οργανική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας, υπάρχει αυξημένο ενδεχόμενο συσσώρευσης. Απαιτείται μειωμένη ημερήσια δόση συντήρησης κιτρικής καφεΐνης και η δόση θα πρέπει να καθοδηγείται από μετρήσεις της καφεΐνης στο πλάσμα.

Σε πολύ πρόωρα βρέφη, η κάθαρση της καφεΐνης δεν εξαρτάται από την ηπατική λειτουργία. Ο ηπατικός μεταβολισμός της καφεΐνης αναπτύσσεται προοδευτικά στις εβδομάδες μετά τη γέννηση και για τα μεγαλύτερα σε ηλικία βρέφη, η ηπατική νόσος ενδέχεται να υποδεικνύει ανάγκη παρακολούθησης των επιπέδων καφεΐνης στο πλάσμα και ενδέχεται να απαιτεί ρυθμίσεις της δόσης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Τρόπος χορήγησης

Η κιτρική καφεΐνη μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση και από του στόματος. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται μέσω ενδομυϊκής, υποδόριας, ενδορραχιαίας ή ενδοπεριτοναϊκής ένεσης.

Όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, η κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να χορηγείται μέσω ελεγχόμενης ενδοφλέβιας έγχυσης, χρησιμοποιώντας μια αντλία έγχυσης με σύριγγα ή άλλη δοσιμετρική συσκευή έγχυσης μόνο. Η κιτρική καφεΐνη μπορεί είτε να χρησιμοποιηθεί χωρίς αραιώση είτε αραιωμένη σε στείρα διαλύματα προς έγχυση όπως γλυκόζη 50 mg/ml (5%) ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή γλυκονικό ασβέστιο 100 mg/ml (10%) αμέσως μετά την αφαίρεση από τη σύριγγα (βλ. παράγραφο 6.6).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Άπνοια

Η άπνοια πρόωρων νεογνών είναι μια διάγνωση αποκλεισμού. Άλλα αίτια άπνοιας (π.χ. διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, πρωτοπαθής πνευμονοπάθεια, αναιμία, σηψαιμία, μεταβολικές διαταραχές, καρδιαγγειακές ανωμαλίες, ή αποφρακτική άπνοια) θα πρέπει να αποκλειστούν ή να αντιμετωπιστούν καταλλήλως πριν από την έναρξη της θεραπείας με κιτρική καφεΐνη. Η αποτυχία

ανταπόκρισης στη θεραπεία με καφεΐνη (που επιβεβαιώνεται εάν απαιτείται μέσω μετρήσεων των επιπέδων πλάσματος) μπορεί να αποτελεί ένδειξη κάποιου άλλου αιτίου άπνοιας.

### Κατανάλωση καφεΐνης

Σε νεογέννητα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες κατανάλωσαν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης πριν από τον τοκετό, οι βασικές συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο πλάσμα θα πρέπει να μετριούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με κιτρική καφεΐνη, καθώς η καφεΐνη διαπερνά εύκολα τον πλακούντα εντός της εμβρυϊκής κυκλοφορίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Μητέρες που θηλάζουν νεογέννητα βρέφη στα οποία χορηγείται κιτρική καφεΐνη δεν θα πρέπει να καταναλώνουν τροφές και ποτά που περιέχουν καφεΐνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καφεΐνη (βλ. παράγραφο 4.6), καθώς η καφεΐνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2).

### Θεοφυλλίνη

Σε νεογνά τα οποία είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θεοφυλλίνη, οι βασικές συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο πλάσμα θα πρέπει να μετριούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με κιτρική καφεΐνη επειδή τα πρόωρα βρέφη μεταβολίζουν τη θεοφυλλίνη σε καφεΐνη.

### Επιληπτικές κρίσεις

Η καφεΐνη είναι ένα διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας καφεΐνης. Η χρήση της κιτρικής καφεΐνης σε νεογνά με διαταραχές επιληπτικών κρίσεων πρέπει να πραγματοποιείται με εξαιρετική προσοχή.

### Καρδιαγγειακές αντιδράσεις

Η καφεΐνη έχει φανεί ότι αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, την καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας, και τον όγκο παλμού σε δημοσιευμένες μελέτες. Επομένως, η κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε νεογνά με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η καφεΐνη προκαλεί ταχυαρρυθμίες σε ευπαθή άτομα. Στα νεογνά αυτό είναι συνήθως μια απλή φλεβοκομβική ταχυκαρδία. Εάν έχουν υπάρξει τυχόν ασυνήθιστες διαταραχές του ρυθμού σε κάποιο καρδιοτοκογράφημα (ΚΤΓ) προτού γεννηθεί το βρέφος, η κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη με διαταραγμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία. Σε μία μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας, η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε έναν μικρό αριθμό πολύ πρόωρων βρεφών με νεφρική/ ηπατική δυσλειτουργία φαίνεται να ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τα πρόωρα βρέφη χωρίς οργανική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Οι δόσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται μέσω παρακολούθησης των συγκεντρώσεων της καφεΐνης στο πλάσμα προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα σε αυτό τον πληθυσμό.

### Νεκρωτική εντεροκολίτιδα

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι ένα συχνό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη. Υπάρχουν αναφορές πιθανής σχέσης μεταξύ της χρήσης μεθυλοξανθινών και της ανάπτυξης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Ωστόσο, δεν έχει καθιερωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ της χρήσης καφεΐνης ή άλλης μεθυλοξανθίνης και της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Όπως με όλα τα πρόωρα βρέφη, αυτά στα οποία χορηγείται κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε βρέφη που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, καθώς η θεραπεία ενδέχεται να επιδεινώσει την κατάσταση αυτή.

Η κιτρική καφεΐνη προκαλεί γενικευμένη αύξηση του μεταβολισμού, που μπορεί να καταλήξει σε μεγαλύτερες απαιτήσεις ενέργειας και θρέψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η διούρηση και η απώλεια ηλεκτρολυτών που προκαλείται από την κιτρική καφεΐνη ενδέχεται να επιβάλει διόρθωση των διαταραχών υγρών και ηλεκτρολυτών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Στα πρόωρα νεογέννητα βρέφη παρουσιάζεται ενδομετατροπή μεταξύ της καφεΐνης και της θεοφυλλίνης. Αυτές οι δραστικές ουσίες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτοχρόνως.

Το κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2) είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό της καφεΐνης στον άνθρωπο. Επομένως, η καφεΐνη έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδρά με δραστικές ουσίες που είναι υποστρώματα για το CYP1A2, αναστέλλουν το CYP1A2, ή επάγουν το CYP1A2. Ωστόσο, ο μεταβολισμός της καφεΐνης σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη είναι περιορισμένος λόγω των ανώριμων συστημάτων ηπατικών ενζύμων που έχουν.

Παρόλο που υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις της καφεΐνης με άλλες δραστικές ουσίες σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη, ενδέχεται να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις κιτρικής καφεΐνης έπειτα από συγχορήγηση δραστικών ουσιών που αναφέρεται ότι μειώνουν την απέκκριση της καφεΐνης στους ενήλικες (π.χ. σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη) και ενδέχεται να χρειάζονται υψηλότερες δόσεις κιτρικής καφεΐνης έπειτα από συγχορήγηση δραστικών ουσιών που αυξάνουν την απέκκριση της καφεΐνης (π.χ. φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη). Όπου υπάρχει αμφιβολία σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις, θα πρέπει να μετριοούνται οι συγκεντρώσεις καφεΐνης στο πλάσμα.

Καθώς η βακτηριακή υπερανάπτυξη στο έντερο σχετίζεται με την ανάπτυξη νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, η συγχορήγηση κιτρικής καφεΐνης με φαρμακευτικά προϊόντα που καταστέλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος (αντιισταμινικά των αποκλειστών των H<sub>2</sub> υποδοχέων ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) ενδέχεται θεωρητικά να αυξάνει τον κίνδυνο της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (βλ. παράγραφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη χρήση καφεΐνης και δοξαπράμης ενδέχεται να ενισχύσει τις διεγερτικές επιδράσεις στο καρδιοαναπνευστικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Η καφεΐνη σε μελέτες σε ζώα, σε υψηλές δόσεις, έχει φανεί ότι είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος. Οι επιδράσεις αυτές δεν είναι σχετικές όσον αφορά την βραχυπρόθεσμη χορήγηση στον πληθυσμό των πρόωρων βρεφών (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Θηλασμός

Η καφεΐνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και διαπερνά εύκολα τον πλακούντα εντός της εμβρυϊκής κυκλοφορίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Μητέρες που θηλάζουν νεογέννητα βρέφη στα οποία χορηγείται κιτρική καφεΐνη δεν θα πρέπει να καταναλώνουν τροφές, ποτά ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καφεΐνη.

Σε νεογέννητα βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες κατανάλωσαν μεγάλες ποσότητες καφεΐνης πριν από τον τοκετό, οι βασικές συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο πλάσμα θα πρέπει να μετριοούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με κιτρική καφεΐνη (βλ. παράγραφο 4.4)

##### Γονιμότητα

Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγική απόδοση που παρατηρήθηκαν σε ζώα δεν είναι σχετικές με την ένδειξη της σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν εφαρμόζεται.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η γνωστή φαρμακολογία και τοξικολογία της καφεΐνης και άλλων μεθυλοξανθινών προβλέπουν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην κεντρική καφεΐνη. Οι ενέργειες που περιγράφηκαν περιλαμβάνουν διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) όπως σπασμοί, ευερεθιστότητα, ανησυχία και τρέμουλο, καρδιακές επιδράσεις όπως ταχυκαρδία, αρρυθμία, υπέρταση και αυξημένο όγκο παλμού, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης όπως υπεργλυκαιμία. Οι ενέργειες αυτές είναι δοσοεξαρτώμενες και ενδέχεται να απαιτούν μέτρηση των επιπέδων πλάσματος και μείωση της δόσης.

##### Πίνακας κατηγοριοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και οι οποίες έχουν ληφθεί από μία μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας μπορούν να σχετιστούν με την κεντρική καφεΐνη αναφέρονται παρακάτω κατά Κατηγορία οργάνου συστήματος και Προτιμώμενο όρο (MedDRA).

Η συχνότητα ορίζεται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σηψαιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας	Σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Συχνές
	Υπογλυκαιμία, αποτυχία ανάπτυξης, δυσανεξία σίτισης	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σπασμοί	Όχι συχνές
	Ευερεθιστότητα, εκνευρισμός, ανησυχία, εγκεφαλική βλάβη	Μη γνωστές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Κώφωση	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Συχνές
	Αρρυθμία	Όχι συχνές
	Αυξημένη καρδιακή παροχή της αριστερής κοιλίας και αυξημένος όγκος παλμού	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αναγωγή τροφής, αυξημένη γαστρική εισρόφηση, νεκρωτική εντεροκολίτιδα	Μη γνωστές

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Φλεβίτιδα στη θέση έγχυσης, φλεγμονή της θέσης έγχυσης	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη απέκκριση ούρων, αυξημένο νάτριο και ασβέστιο ούρων, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένη θυροξίνη	Μη γνωστές

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η νεκρωτική εντεροκολίτιδα είναι ένα συχνό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε πρόωρα νεογνήνητα βρέφη. Υπάρχουν αναφορές πιθανής σχέσης μεταξύ της χρήσης μεθυλοξανθινών και της ανάπτυξης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Ωστόσο, δεν έχει καθιερωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ της χρήσης καφεΐνης ή άλλης μεθυλοξανθίνης και της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας. Σε μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με κιτρική καφεΐνη σε 85 πρόωρα βρέφη (βλ. παράγραφο 5.1), η νεκρωτική εντεροκολίτιδα διαγνώστηκε στην τυφλή φάση της μελέτης σε δύο βρέφη υπό ενεργή θεραπεία και σε ένα υπό εικονικό φάρμακο, και σε τρία βρέφη υπό καφεΐνη κατά την ανοικτή φάση της μελέτης. Τρία από τα βρέφη τα οποία ανέπτυξαν νεκρωτική εντεροκολίτιδα κατά τη μελέτη απεβίωσαν. Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (n=2006) η οποία διερευνούσε τη μακροπρόθεσμη έκβαση σε πρόωρα βρέφη στα οποία χορηγήθηκε κιτρική καφεΐνη (βλ. παράγραφο 5.1) δεν έδειξε αυξημένη συχνότητα νεκρωτικής εντεροκολίτιδας στην ομάδα καφεΐνης όταν συγκρίθηκε με το εικονικό φάρμακο. Όπως με όλα τα πρόωρα βρέφη, αυτά στα οποία χορηγείται κιτρική καφεΐνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ανάπτυξη νεκρωτικής εντεροκολίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε εγκεφαλική βλάβη, σπασμοί και κώφωση, αλλά ήταν πιο συχνές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η καφεΐνη ενδέχεται να καταστείλει τη σύνθεση ερυθροποιητίνης και επομένως να μειώσει τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης με παρατεταμένη θεραπεία. Παροδικές πτώσεις της θυροξίνης (T4) έχουν καταγραφεί σε βρέφη κατά την έναρξη της θεραπείας αλλά δεν παρατάθηκαν με διατηρούμενη θεραπεία. Οι διαθέσιμες αποδείξεις δεν υποδεικνύουν τυχόν μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη νεογνική θεραπεία με καφεΐνη όσον αφορά την νευροαναπτυξιακή έκβαση, την αποτυχία ανάπτυξης ή το καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό ή ενδοκρινικό σύστημα. Η καφεΐνη δεν φαίνεται να επιδεινώνει την εγκεφαλική υποξία ή να παροξύνει τυχόν προκληθείσα βλάβη, παρόλο που η πιθανότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Σε μία μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας 506 πρόωρων βρεφών που έλαβαν θεραπεία με κιτρική καφεΐνη, συλλέχθηκαν δεδομένα ασφάλειας από 31 πολύ πρόωρα βρέφη με νεφρική/ ηπατική δυσλειτουργία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν συχνότερα σε αυτή την υποομάδα με οργανική δυσλειτουργία από ό,τι σε άλλα υπό παρατήρηση βρέφη χωρίς οργανική δυσλειτουργία. Αναφέρθηκαν κυρίως καρδιακές διαταραχές (ταχυκαρδία, συμπεριλαμβανομένης μίας μεμονωμένης περίπτωσης αρρυθμίας).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**



Έπειτα από υπερδοσολογία, τα δημοσιευμένα επίπεδα καφεΐνης στο πλάσμα κυμάνθηκαν από περίπου 50 mg/l έως 350 mg/l.

### Συμπτώματα

Τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία έπειτα από υπερδοσολογία καφεΐνης σε πρόωρα βρέφη περιλαμβάνουν υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, ελαφρύ τρόμο των άκρων, ανησυχία, υπέρτονια, οπισθότονο, τονικοκλωνικές κινήσεις, επιληπτικές κρίσεις, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, έμετο, γαστρικό ερεθισμό, γαστρεντερική αιμορραγία, πυρεξία, εκνευρισμό, αυξημένη ουρία αίματος και αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, άσκοπες κινήσεις σιαγόνων και χειλιών. Μία περίπτωση υπερδοσολογίας καφεΐνης περιπλέχθηκε από ανάπτυξη ενδοκοιλιακής αιμορραγίας και έχουν αναφερθεί μακροπρόθεσμα νευρολογικά επακόλουθα. Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι που σχετίζονται με υπερδοσολογία καφεΐνης σε πρόωρα βρέφη.

### Αντιμετώπιση

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας καφεΐνης είναι κυρίως συμπτωματική και υποστηρικτική. Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις καλίου και γλυκόζης στο πλάσμα και να διορθώνεται η υποκαλιαιμία και η υπεργλυκαιμία. Οι συγκεντρώσεις καφεΐνης στο πλάσμα έχει φανεί ότι μειώνονται μετά από μετάγγιση με ανταλλαγή. Οι σπασμοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοφλέβια χορήγηση αντιεπιληπτικών (διαζεπάμη ή κάποιο βαρβιτουρικό όπως η νατριούχος πεντοβαρβιτάλη ή η φαινοβαρβιτάλη).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοαναληπτικά, παράγωγα ξανθίνης, κωδικός ATC: N06BC01

#### Μηχανισμός δράσης

Η καφεΐνη σχετίζεται δομικά με τις μεθυλοξανθίνες θεοφυλλίνη και θεοβρωμίνη. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις της έχουν αποδοθεί στον ανταγωνισμό των υποδοχέων αδενοσίνης, στους υποτύπους A<sub>1</sub> και στους A<sub>2A</sub>, έχουν καταδειχτεί σε προσδιορισμούς σύνδεσης υποδοχέα και έχουν παρατηρηθεί σε συγκεντρώσεις που προσεγγίζουν εκείνες που επιτεύχθηκαν θεραπευτικά σε αυτή την ένδειξη.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η καφεΐνη δρα κυρίως ως διεγερτικό του ΚΝΣ. Αυτή είναι η βάση της επίδρασης της καφεΐνης στην άπνοια πρόωρων νεογνών, για την οποία έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για τις δράσεις της περιλαμβάνοντας: (1) διέγερση του αναπνευστικού κέντρου, (2) αυξημένο αερισμό ανά λεπτό, (3) μειωμένο ουδό σε υπερκαπνία, (4) αυξημένη ανταπόκριση σε υπερκαπνία, (5) αυξημένο τόνο σκελετικών μυών, (6) μειωμένη διαφραγματική κόπωση, (7) αυξημένο μεταβολικό ρυθμό, και (8) αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κλινική αποτελεσματικότητα της κιτρικής καφεΐνης αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη η οποία συνέκρινε την κιτρική καφεΐνη με το εικονικό φάρμακο σε 85 πρόωρα βρέφη (ηλικία κυοφορίας 28 έως <33 εβδομάδες) με άπνοια πρόωρων νεογνών. Τα βρέφη έλαβαν ενδοφλεβίως δόση φόρτισης των 20 mg/kg κιτρικής καφεΐνης. Κατόπιν χορηγήθηκε ημερήσια δόση συντήρησης των 5 mg/kg κιτρικής καφεΐνης είτε ενδοφλεβίως είτε από του στόματος (διαμέσου σωλήνα σίτισης) για έως 10-12 ημέρες. Το πρωτόκολλο επέτρεψε στα βρέφη να «σθωθούν» με ανοικτή θεραπεία με κιτρική καφεΐνη εάν η άπνοιά τους παρέμενε ανεξέλεγκτη. Στην περίπτωση

εκείνη, τα βρέφη έλαβαν μια δεύτερη δόση φόρτισης των 20 mg/kg κιτρικής καφεΐνης έπειτα από την 1<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας και πριν από την 8<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας.

Υπήρξαν περισσότερες ημέρες χωρίς άπνοια υπό θεραπεία με κιτρική καφεΐνη (3.0 ημέρες, έναντι 1,2 ημέρες για το εικονικό φάρμακο,  $p=0,005$ ). Επίσης, υπήρξε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών χωρίς καθόλου άπνοια για  $\geq 8$  ημέρες (καφεΐνη 22% έναντι εικονικού φαρμάκου 0%).

Μια πρόσφατη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ( $n=2006$ ) διερεύνησε τις βραχυπρόθεσμες και τις μακροπρόθεσμες (18-21 μήνες) εκβάσεις των πρόωρων βρεφών στα οποία χορηγήθηκε κιτρική καφεΐνη. Τα βρέφη που τυχαιοποιήθηκαν στην κιτρική καφεΐνη έλαβαν ενδοφλέβια δόση φόρτισης 20 mg/kg και κατόπιν ημερήσια δόση συντήρησης 5 mg/kg. Εάν η άπνοια εξακολουθούσε να υπάρχει, η ημερήσια δόση συντήρησης μπορούσε να αυξηθεί έως και τα 10 mg/kg το μέγιστο κιτρικής καφεΐνης. Οι δόσεις συντήρησης προσαρμόζονταν εβδομαδιαία σε μεταβολές του βάρους σώματος και μπορούσαν να χορηγηθούν από το στόμα εφόσον το βρέφος είχε δείξει ανοχή σε πλήρη εντερική θρέψη. Η θεραπεία με καφεΐνη μείωσε το ποσοστό βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας [λόγος πιθανοτήτων (95%CI) 0,63 (0,52 έως 0,76)] και βελτίωσε το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νευροαναπτυξιακή αναπηρία [λόγος πιθανοτήτων (95%CI) 0,77 (0,64 έως 0,93)].

Το μέγεθος και η κατεύθυνση της επίδρασης της καφεΐνης στο θάνατο και την αναπηρία διέφεραν ανάλογα με το βαθμό της αναπνευστικής υποστήριξης που χρειαζόνταν τα βρέφη κατά την τυχαιοποίηση, υποδεικνύοντας περισσότερο όφελος για τα υποστηριζόμενα βρέφη [λόγος πιθανοτήτων (95%CI) για θάνατο και αναπηρία, βλ. πίνακα παρακάτω].

Θάνατος ή αναπηρία σύμφωνα με τις υποομάδες αναπνευστικής υποστήριξης κατά την εισαγωγή στη μελέτη

Υποομάδες	Λόγος πιθανοτήτων (95% Δ.Ε.)
Καμία υποστήριξη	1,32 (0,81 έως 2,14)
Μη επεμβατική υποστήριξη	0,73 (0,52 έως 1,03)
Ενδοτραχειακός σωλήνας	0,73 (0,57 έως 0,94)

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κιτρική καφεΐνη διασπάται εύκολα σε υδατικό διάλυμα. Το κιτρικό τμήμα μεταβολίζεται ταχέως κατά την έγχυση ή την κατάποση.

### Απορρόφηση

Η έναρξη της δράσης της καφεΐνης από την κιτρική καφεΐνη είναι εντός λεπτών από την έναρξη της έγχυσης. Μετά την από του στόματος χορήγηση 10 mg καθαρής καφεΐνης/kg σωματικού βάρους σε πρόωρα νεογννήτα βρέφη, η μέγιστη συγκέντρωση της καφεΐνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) κυμάνθηκε από 6 έως 10 mg/l και ο μέσος χρόνος για την απόκτηση της μέγιστης συγκέντρωσης ( $t_{max}$ ) κυμάνθηκε από 30 λεπτά έως 2 ώρες. Η έκταση της απορρόφησης δεν επηρεάζεται από διατροφή σε φόρμουλα αλλά η  $t_{max}$  ενδέχεται να παραταθεί.

### Κατανομή

Η καφεΐνη κατανέμεται ταχέως στον εγκέφαλο έπειτα από χορήγηση κιτρικής καφεΐνης. Οι συγκεντρώσεις της καφεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των πρόωρων νεογννήτων βρεφών προσεγγίζουν τα επίπεδα των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Ο μέσος όγκος κατανομής ( $V_d$ ) της καφεΐνης στα βρέφη (0,8-0,9 l/kg) είναι ελαφρώς υψηλότερος από εκείνον στους ενήλικες (0,6 L/kg). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος σε νεογννήτα βρέφη ή βρέφη. Στους ενήλικες, η μέση *in vitro* δέσμευση πρωτεϊνών στο πλάσμα αναφέρεται ότι είναι περίπου 36%.

Η καφεΐνη διαπερνά εύκολα τον πλακούντα εντός της εμβρυϊκής κυκλοφορίας και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της καφεΐνης στα πρόωρα νεογέννητα βρέφη είναι πολύ περιορισμένος λόγω των ανώριμων συστημάτων ηπατικών ενζύμων που έχουν και η περισσότερη από τη δραστική ουσία απεκκρίνεται στα ούρα. Το ηπατικό κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2) εμπλέκεται στο βιομετασχηματισμό της καφεΐνης σε μεγαλύτερα ηλικιακά άτομα.

Ενδομετατροπή μεταξύ της καφεΐνης και της θεοφυλλίνης έχει αναφερθεί σε πρόωρα νεογέννητα βρέφη. Τα επίπεδα της καφεΐνης είναι περίπου 25% των επιπέδων της θεοφυλλίνης έπειτα από χορήγηση θεοφυλλίνης και περίπου το 3-8% της καφεΐνης που χορηγήθηκε αναμένεται να μετατραπεί σε θεοφυλλίνη.

## Αποβολή

Σε νεαρά βρέφη, η απέκκριση της καφεΐνης είναι πολύ βραδύτερη από ό,τι στους ενήλικες λόγω της ανώριμης ηπατικής ή/και νεφρικής λειτουργίας. Σε νεογέννητα βρέφη, η κάθαρση της καφεΐνης γίνεται σχεδόν εξ' ολοκλήρου μέσω νεφρικής απέκκρισης. Η μέση ημίσεια ζωή ( $t_{1/2}$ ) και το κλάσμα της καφεΐνης που απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα ( $A_e$ ) σε βρέφη είναι αντιστρόφως ανάλογα προς την ηλικία κυοφορίας / από την τελευταία εμμηνορρυσία. Στα νεογέννητα βρέφη, η  $t_{1/2}$  είναι περίπου 3-4 ημέρες και το  $A_e$  είναι περίπου 86% (εντός 6 ημερών). Μέχρι την ηλικία των 9 μηνών, ο μεταβολισμός της καφεΐνης προσεγγίζει εκείνον που παρατηρείται στους ενήλικες ( $t_{1/2} = 5$  ώρες και  $A_e = 1\%$ ).

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να εξετάζουν την φαρμακοκινητική της καφεΐνης σε νεογέννητα βρέφη με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Παρουσία σημαντικής νεφρικής δυσλειτουργίας, δεδομένου ότι υπάρχει αυξημένο ενδεχόμενο συσσώρευσης, απαιτείται μειωμένη ημερήσια δόση συντήρησης και οι δόσεις θα πρέπει να καθοδηγούνται από μετρήσεις της καφεΐνης στο πλάσμα. Σε πρόωρα βρέφη με χολοστατική ηπατίτιδα έχει παρατηρηθεί παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση της καφεΐνης με αύξηση στα επίπεδα πλάσματος πάνω από το φυσιολογικό όριο διακύμανσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη δοσολογία αυτών των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν σοβαρό κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων καφεΐνης. Ωστόσο, σε υψηλές δόσεις προκλήθηκαν επιληπτικοί σπασμοί σε τρωκτικά. Σε θεραπευτικές δόσεις προκλήθηκαν ορισμένες αλλαγές συμπεριφοράς σε νεογέννητους αρουραίους, κατά πάσα πιθανότητα ως συνέπεια αυξημένης έκφρασης του υποδοχέα της αδενοσίνης που παρέμεινε μέχρι την ενηλικίωση. Η καφεΐνη φάνηκε να είναι απαλλαγμένη από μεταλλαξιογόνο και ογκογόνο κίνδυνο. Το δυναμικό τερατογένεσης και οι επιδράσεις στην αναπαραγωγική απόδοση που παρατηρήθηκαν σε ζώα δεν είναι σχετικά με την ένδειξη της στον πληθυσμό πρόωρων βρεφών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό  
Νάτριο κιτρικό  
Ύδωρ για ενέσιμα.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα της φύσιγγας, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Η χημική και η φυσική συμβατότητα του αραιωμένου διαλύματος έχει καταδειχτεί για 24 ώρες στους 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, όταν χορηγείται με διαλύματα προς έγχυση, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση μέσω άσηπτης τεχνικής.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τύπου I διαφανής γυάλινη φύσιγγα του 1ml με 2 μπλε δακτυλίους.  
Συσκευασία των 50 φύσιγγων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η άσηπτη τεχνική πρέπει να παρακολουθείται αυστηρά καθ' όλο το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς δεν υπάρχει παρόν κανένα συντηρητικό.

Το Gencebok θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Οι φύσιγγες που περιέχουν αποχρωματισμένο διάλυμα ή ορατό σωματιδιακό υλικό θα πρέπει να απορρίπτονται.

Το Gencebok μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε χωρίς αραιώση είτε αραιωμένη σε στείρα διαλύματα προς έγχυση όπως γλυκόζη 50 mg/ml (5%), ή χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ή γλυκονικό ασβέστιο 100 mg/ml (10%) αμέσως μετά την αφαίρεση από τη φύσιγγα.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Τα μη αραιωμένα και αραιωμένα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν είναι αποχρωματισμένο ή περιέχει ξένο σωματιδιακό υλικό.

Για μία χρήση μόνο. Τυχόν προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και έχει μείνει μέσα στη φύσιγγα θα πρέπει να απορρίπτεται. Το αχρησιμοποίητο υλικό δεν πρέπει να φυλάσσεται για μετέπειτα χορήγηση.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1465/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Αύγουστος 2020

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ οφείλει να συμφωνήσει με τις αρμόδιες εθνικές αρχές για το τελικό κείμενο καρτέλας που θα είναι κατάλληλη να εμφανιστεί σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Η καρτέλα πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω βασικά στοιχεία και να παρέχεται σε όλες τις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών, όπου είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί το φαρμακευτικό προϊόν κατά την κυκλοφορία του:

- Ότι το Gencebok προορίζεται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς άπνοιας
- Ότι η θεραπεία με το Gencebok πρέπει να παρέχεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, να χορηγείται και να επιτηρείται από ιατρό που έχει εμπειρία στην εντατική θεραπεία νεογνών

- Λεπτομέρειες για τις δόσεις φόρτισης και συντήρησης και ότι η καφεΐνη ενδέχεται να συσσωρευτεί στα πρόωρα νεογνήνητα βρέφη εξαιτίας της παρατεταμένης ημίσειας ζωής της.
- Ότι η δόση της καφεΐνης που εκφράζεται ως καθαρή καφεΐνη είναι το ήμισυ της δόσης της καφεΐνης που εκφράζεται ως κιτρική καφεΐνη (10mg κιτρικής καφεΐνης είναι ισοδύναμα με 5mg καθαρής καφεΐνης) και ότι οι ιατρικές συνταγές πρέπει να υποδεικνύουν ξεκάθαρα ότι πρόκειται να χορηγηθεί κιτρική καφεΐνη.
- Ότι το Gencebok περιέχει 10mg κιτρικής καφεΐνης, ισοδύναμα με 5mg καθαρής καφεΐνης, και πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα:

	Δόση κιτρικής καφεΐνης (Όγκος)	Δόση κιτρικής καφεΐνης (mg/kg σωματικού βάρους)	Οδός	Συχνότητα
Δόση φόρτισης	2,0 ml/kg σωματικού βάρους	20 mg/kg σωματικού βάρους	Ενδοφλέβια έγχυση (επί 30 λεπτά)	Μία φορά
Δόση συντήρησης*	0,5 ml/kg σωματικού βάρους	5 mg/kg σωματικού βάρους	Ενδοφλέβια έγχυση (επί 10 λεπτά) ή από του στόματος χορήγηση	Κάθε 24 ώρες*

\* Ξεκινώντας 24 ώρες μετά τη δόση φόρτισης

- Ότι το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα της φύσιγγας και ότι οι αχρησιμοποίητες ποσότητες που απομένουν στη φύσιγγα πρέπει να απορρίπτονται
- Ότι ενδέχεται να χρειαστεί μέτρηση των βασικών επιπέδων στο πλάσμα λόγω αυξημένου κινδύνου τοξικότητας εάν
  - ο Έχει προηγουμένως χορηγηθεί θεοφυλλίνη στο νεογνό
  - ο Η μητέρα έχει καταναλώσει μεγάλες ποσότητες καφεΐνης πριν από τον τοκετό ή τον θηλασμό
- Ότι η καφεΐνη και η θεοφυλλίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα
- Ότι αν η καφεΐνη και η δοξαπράμη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά
- Ότι μπορεί να χρειαστεί επιπλέον παρακολούθηση της καφεΐνης στο πλάσμα και ρύθμιση της δόσης της σε περιπτώσεις κινδύνου, όπως τα πρόωρα βρέφη:
  - ο Με χολοστατική ηπατίτιδα
  - ο Με σημαντική ηπατική δυσλειτουργία
  - ο Με διαταραχές επιληπτικών κρίσεων
  - ο Με καρδιακή νόσο
  - ο με ηλικία κυοφορίας κάτω των 28 εβδομάδων ή/και βάρος σώματος <1000g, ειδικά σε περίπτωση που λαμβάνεται παρεντερική διατροφή
  - ο με συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι γνωστά ότι παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό της καφεΐνης
- Ότι μπορεί να εμφανιστούν καρδιακές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών) σε νεογνήνητα βρέφη με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο



- Ότι πρέπει να αναφέρεται κάθε υπόνοια για ανεπιθύμητες αντιδράσεις σύμφωνα με τις απαιτήσεις αναφοράς των εθνικών φορέων
- Ειδικότερα, αν υπάρχει υπόνοια για σπασμούς, επιληπτικές κρίσεις, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, συμπτώματα και σημεία απόσυρσης της καφεΐνης, ιατρικά παθολογική μείωση της αύξησης του βάρους του βρέφους ή αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, που σχετίζονται με τη χρήση της κιτρικής καφεΐνης, αυτά πρέπει να αναφέρονται στην <εισαγωγή τοπικής επωνυμίας και διεύθυνσης της Gennisium Pharma>.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Gencebok 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση  
Κιτρική καφεΐνη  
(ισοδύναμο με 5 mg/ml καθαρής καφεΐνης)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φύσιγγα του 1 ml περιέχει 10 mg κιτρικής καφεΐνης (που ισοδυναμεί με 5 mg καθαρής καφεΐνης).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση  
50 φύσιγγες

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Ενδοφλέβια χρήση  
Από του στόματος χρήση  
Για μία χρήση μόνο.

**6 ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα ή την αραίωση.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1465/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ  
ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΥΣΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Gencebok 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση  
Κιτρική καφεΐνη  
(ισοδύναμο με 5 mg/ml καθαρής καφεΐνης)  
Ενδοφλέβια/από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

10 mg/1 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Gencebok 10 mg/ml διάλυμα για έγχυση κιτρική καφεΐνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για το νεογνό σας**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό του μωρού σας.
- Εάν το νεογνό σας παρουσιάσει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, επικοινωνήστε με τον γιατρό του μωρού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Gencebok και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί στο μωρό σας το Gencebok
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Gencebok
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Gencebok
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Gencebok και ποια είναι η χρήση του**

Το Gencebok περιέχει τη δραστική ουσία κιτρική καφεΐνη η οποία είναι ένα διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, που ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται μεθυλοξανθίνες.

Το Gencebok χρησιμοποιείται στη θεραπεία της διακοπτόμενης αναπνοής σε πρόωρα μωρά (πρωτοπαθής άπνοια πρόωρων νεογνών).

Αυτά τα μικρά διαστήματα όταν τα πρόωρα μωρά σταματούν να αναπνέουν οφείλονται στο γεγονός ότι τα κέντρα αναπνοής των μωρών δεν έχουν αναπτυχθεί πλήρως.

Έχει παρατηρηθεί ότι το παρόν φάρμακο μειώνει τον αριθμό επεισοδίων διακοπτόμενης αναπνοής σε πρόωρα νεογνά.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί το Gencebok στο μωρό σας**

##### **Μην χρησιμοποιήσετε το Gencebok:**

- σε περίπτωση αλλεργίας του νεογνού στην κιτρική καφεΐνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στο γιατρό του μωρού σας προτού χορηγηθεί το Gencebok στο νεογνό σας.

Προτού ξεκινήσει η θεραπεία για την άπνοια πρόωρων νεογνών με το Gencebok, άλλα αίτια άπνοιας θα πρέπει να αποκλειστούν ή να αντιμετωπιστούν καταλλήλως από τον γιατρό του μωρού σας.

Το Gencebok θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Ενημερώστε τον γιατρό του μωρού σας:

- Εάν το νεογνό σας πάσχει από επιληπτικές κρίσεις
- Εάν το νεογνό σας πάσχει από καρδιακή νόσο
- Εάν το νεογνό σας έχει νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα
- Εάν το νεογνό σας έχει συχνή παλινδρόμηση
- Εάν το νεογνό σας παράγει περισσότερα ούρα από το φυσιολογικό
- Εάν το νεογνό σας έχει μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους ή μειωμένη πρόσληψη τροφής
- Εάν εσείς (η μητέρα) καταναλώσατε καφεΐνη πριν από τον τοκετό

### **Άλλα φάρμακα και Gencebok**

Ενημερώστε το γιατρό του μωρού σας εάν το νεογνό σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό του μωρού σας εάν το νεογνό σας έχει λάβει προηγούμενη θεραπεία με θεοφυλλίνη. Μην χρησιμοποιήσετε τα ακόλουθα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Gencebok χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό του μωρού σας. Ο γιατρός του μωρού σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση ή να αλλάξει ένα από τα φάρμακα με κάποιο άλλο:

- θεοφυλλίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αναπνευστικών δυσκολιών)
- δοξαπράμη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αναπνευστικών δυσκολιών)
- σιμετιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία γαστρικής νόσου)
- κετοκοναζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων)
- φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)
- φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας)

Το φάρμακο αυτό ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρής εντερικής νόσου με αίμα στα κόπρανα (νεκρωτική εντεροκολίτιδα) όταν χορηγηθεί με φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της γαστρικής νόσου (όπως αντισταμινικά των αποκλειστών των H<sub>2</sub> υποδοχέων ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων που μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος).

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν εσείς (η μητέρα) θηλάζετε ενόσω στο βρέφος σας χορηγείται το Gencebok, δεν θα πρέπει να πίνετε καφέ ή να λαμβάνετε οποιοδήποτε προϊόν περιέχει πολλή καφεΐνη καθώς η καφεΐνη περνάει στο μητρικό γάλα.

### **Το Gencebok περιέχει νάτριο**

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Gencebok**

**Το Gencebok θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών στην οποία υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή μέσα για την επιτήρηση και την παρακολούθηση των ασθενών. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη γιατρού πεπειραμένου στην εντατική θεραπεία νεογνών.**

### Δόση

Ο γιατρός του μωρού σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή ποσότητα του Gencebok βάσει του σωματικού βάρους του μωρού σας. Η αρχική δόση είναι 20 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 2 ml ανά κιλό σωματικού βάρους).

Η δόση συντήρησης είναι 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους (ισοδυναμεί με 0,5 ml ανά κιλό σωματικού βάρους) κάθε 24 ώρες.

### Οδός και τρόπος χορήγησης

Το Gencebok θα εγχυθεί μέσω ελεγχόμενης ενδοφλέβιας έγχυσης, χρησιμοποιώντας μια αντλία έγχυσης με σύριγγα ή άλλη δοσιμετρική συσκευή έγχυσης. Η μέθοδος αυτή είναι επίσης γνωστή ως «στάγδην έγχυση».

Ορισμένες από τις δόσεις (δόσεις συντήρησης) ενδέχεται να χορηγηθούν από το στόμα.

Ενδέχεται να χρειαστεί ο γιατρός του μωρού σας να αποφασίσει να ελέγχει περιοδικά τα επίπεδα της καφεΐνης με εξέταση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να αποφευχθεί τυχόν τοξικότητα.

## Διάρκεια θεραπείας

Ο γιατρός του μωρού σας θα αποφασίσει για πόσο ακριβώς διάστημα πρέπει να συνεχίσει το νεογνό σας τη θεραπεία με το Gencebok.

Εάν περάσουν 5 έως 7 ημέρες χωρίς το μωρό σας να παρουσιάσει επεισόδια άπνοιας, ο γιατρός του μωρού σας θα σταματήσει τη θεραπεία.

### **Εάν το νεογνό σας λάβει μεγαλύτερη δόση Gencebok από την κανονική**

Το νεογνό σας ενδέχεται να παρουσιάσει πυρετό, γρήγορη αναπνοή (ταχύπνοια), εκνευρισμό, μυϊκό τρόμο, έμετο, υψηλά επίπεδα σακχάρων στο αίμα (υπεργλυκαιμία), χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία), υψηλά επίπεδα ορισμένων χημικών στο αίμα (ουρία), αυξημένο αριθμό ορισμένων κυττάρων (λευκοκύτταρα) στο αίμα, και επιληπτικές κρίσεις εάν λαμβάνει μεγαλύτερη δόση κιτρικής καφεΐνης από την κανονική.

Στην περίπτωση που συμβεί αυτό, η θεραπεία με το Gencebok θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο γιατρός του μωρού σας θα πρέπει να αντιμετωπίσει την υπερδοσολογία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό του μωρού σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ωστόσο, είναι δύσκολο να τις διακρίνει κανείς από τις συχνές επιπλοκές που παρουσιάζονται σε πρόωρα μωρά και από επιπλοκές λόγω της νόσου.

Ενώσω βρίσκεται υπό θεραπεία με το Gencebok, το νεογνό σας ενδέχεται να παρουσιάσει ορισμένες από τις ακόλουθες αντιδράσεις:

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ανεπιθύμητες ενέργειες** η συχνότητα των οποίων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- σοβαρή εντερική νόσος με αίμα στα κόπρανα (νεκρωτική εντεροκολίτιδα)

Οι ακόλουθες λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να θεωρηθούν επίσης σοβαρές από το γιατρό του μωρού σας στο πλαίσιο της συνολικής κλινικής αξιολόγησης.

### **Λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Συχνές** αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις στη θέση έγχυσης
- καρδιακές διαταραχές όπως γρήγορος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία)
- αλλαγές των σακχάρων στο αίμα ή τον ορό (υπεργλυκαιμία)

**Όχι συχνές** αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως σπασμοί
- καρδιακές διαταραχές όπως ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αρρυθμία)

**Σπάνιες** αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- αλλεργικές αντιδράσεις

**Ανεπιθύμητες ενέργειες** η συχνότητα των οποίων δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- λοίμωξη του κυκλοφορικού (σηψαιμία)
- αλλαγές των σακχάρων στο αίμα ή στον ορό (υπογλυκαιμία), αδυναμία ανάπτυξης, δυσανεξία σίτισης
- διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως ευερεθιστότητα, νευρικότητα και ανησυχία, εγκεφαλική βλάβη
- κώφωση
- παλινδρόμηση, αύξηση της γαστρικής αναρρόφησης
- αύξηση στη ροή των ούρων, αύξηση σε ορισμένα συστατικά των ούρων (νάτριο και ασβέστιο)
- αλλαγές στις εξετάσεις αίματος (μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης έπειτα από παρατεταμένη θεραπεία και μειωμένη θυρεοειδική ορμόνη κατά την έναρξη της θεραπείας)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο νεογνό σας, ενημερώστε τον γιατρό του μωρού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Gencebok**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Οι φύσιγγες όλων των παρεντερικών διαλυμάτων πρέπει να εξετάζονται οπτικά για τυχόν σωματιδιακό υλικό πριν από τη χορήγηση. Μετά το άνοιγμα της φύσιγγας, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Gencebok**

Η δραστική ουσία είναι η κιτρική καφεΐνη.

Κάθε ml περιέχει 10 mg κιτρικής καφεΐνης (που ισοδυναμεί με 5 mg/ml καθαρής καφεΐνης).

Κάθε φύσιγγα του 1 ml περιέχει 10 mg κιτρικής καφεΐνης (που ισοδυναμεί με 5 mg καθαρής καφεΐνης).

Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ, νάτριο κιτρικό και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Gencebok και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Gencebok είναι διάλυμα για έγχυση.

Το Gencebok είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, που παρέχεται σε γυάλινες φύσιγγες με 2 μπλε δακτυλίους. Κάθε κουτί περιέχει 50 φύσιγγες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Gennisium Pharma

Faculté Cochin – Paris Biotech Santé

24 rue du Faubourg St Jacques

75014 Παρίσι - Γαλλία

### **Παρασκευαστής (Αποδέσμευση παρτίδων)**

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Gennisium Pharma  
Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Lietuva**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**България**

Gennisium Pharma  
Тел.: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Gennisium Pharma  
Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Česká republika**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Magyarország**

Gennisium Pharma  
Tel.: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Danmark**

Nordic Prime ApS  
Tlf: +45 75 15 13 40  
[info@nordicprime.dk](mailto:info@nordicprime.dk)

**Malta**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Deutschland**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Nederland**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Eesti**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Norge**

Nordic Prime ApS  
Tlf: +45 75 15 13 40  
[info@nordicprime.dk](mailto:info@nordicprime.dk)

**Ελλάδα**

Gennisium Pharma  
Τηλ: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Österreich**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**España**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Polska**

Mercapharm Sp. z o. o.  
Tel.: +48 57 33 55 888  
[info@mercapharm.com.pl](mailto:info@mercapharm.com.pl)

**France**

Gennisium Pharma  
Tél: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Portugal**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Hrvatska**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Ireland**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Ísland**

Nordic Prime ApS  
Sími: +45 75 15 13 40  
[info@nordicprime.dk](mailto:info@nordicprime.dk)

**Italia**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Κύπρος**

Gennisium Pharma  
Τηλ: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Latvija**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**România**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Slovenija**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Slovenská republika**

Gennisium Pharma  
Tel: +33 9 70 19 79 90  
[info@gennisium.com](mailto:info@gennisium.com)

**Suomi/Finland**

Nordic Prime ApS  
Puh/Tel: +45 75 15 13 40  
[info@nordicprime.dk](mailto:info@nordicprime.dk)

**Sverige**

Nordic Prime ApS  
Tel: +45 75 15 13 40  
[info@nordicprime.dk](mailto:info@nordicprime.dk)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις:**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:**

Για αναλυτικές πληροφορίες, ανατρέξτε στην εσώκλειστη Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του Gencebok.