

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gencebok 10 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 10 mg di caffeina citrato (pari a 5 mg di caffeina).

Ogni fiala da 1 ml contiene 10 mg di caffeina citrato (pari a 5 mg di caffeina).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione acquosa, trasparente ed incolore con pH di 4.8 e osmolalità di 65-95 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'apnea primaria nei neonati prematuri.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con caffeina citrato deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto in cure intensive neonatali. Il trattamento deve essere somministrato soltanto presso un'unità di cure intensive neonatali dotata di attrezzature idonee per la sorveglianza ed il monitoraggio dei pazienti.

Posologia

Il regime posologico raccomandato per i neonati non trattati precedentemente è una dose di carico di 20 mg di caffeina citrato per kg di peso corporeo da somministrare lentamente attraverso un'infusione endovenosa in un arco di 30 minuti, utilizzando una pompa per infusione a siringa o un altro dispositivo per infusione ad erogazione dosata. Dopo un intervallo di 24 ore, si possono somministrare dosi di mantenimento di 5 mg per kg di peso corporeo ogni 24 ore mediante una lenta infusione endovenosa della durata di 10 minuti. In alternativa, si possono somministrare dosi di mantenimento di 5 mg per kg di peso corporeo per via orale ogni 24 ore, attraverso un sondino nasogastrico.

La dose di carico raccomandata e le dosi di mantenimento per la caffeina citrato sono riportate nella tabella seguente che precisa anche il rapporto tra i volumi di iniezione e le dosi somministrate espresse in quantità di caffeina citrato.

La dose espressa come caffeina base è pari alla metà di una dose espressa come caffeina citrato (10 mg di caffeina citrato sono equivalenti a 5 mg di caffeina base).

	Dose di caffeina citrato (Volume)	Dose di caffeina citrato (mg/kg di peso corporeo)	Via di somministrazione	Frequenza
Dose di carico	2,0 ml/kg di peso corporeo	20 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 30 minuti)	Una volta soltanto
Dose di mantenimento *	0,5 ml/kg di peso corporeo	5 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 10 minuti) o somministrazione orale	Ogni 24 ore*

* Con inizio 24 ore dopo la dose di carico

In neonati prematuri che hanno riportato una risposta clinica insufficiente alla dose di carico raccomandata, può essere somministrata dopo 24 ore una seconda dose di carico di 10-20 mg/kg di peso corporeo al massimo.

In caso di risposta insufficiente, si possono considerare dosi di mantenimento più elevate, pari a 10 mg/kg di peso corporeo, tenendo presente il potenziale di accumulo della caffeina a causa della sua lunga emivita nei neonati pretermine, e la capacità progressivamente crescente di metabolizzare la caffeina in relazione all'età post-mestruale (vedere paragrafo 5.2). Laddove clinicamente indicato, è necessario monitorare i livelli plasmatici della caffeina. Potrebbe essere necessario riconsiderare la diagnosi di apnea della prematurità qualora i pazienti non rispondano adeguatamente ad una seconda dose di carico o ad una dose di mantenimento pari a 10 mg/kg/die (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamenti della dose e monitoraggio

Può essere necessario controllare periodicamente le concentrazioni plasmatiche della caffeina durante il trattamento nei casi di risposta clinica incompleta o di segni di tossicità.

Inoltre, può essere necessario aggiustare il dosaggio secondo il parere del medico dopo un controllo di routine delle concentrazioni plasmatiche della caffeina in situazioni a rischio quali nei casi di:

- neonati molto prematuri (età gestazionale < 28 settimane e/o peso corporeo <1000 g) specialmente quando sono nutriti per via parenterale
- neonati con compromissione epatica e renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)
- neonati con disturbi convulsivi
- neonati con malattie cardiache note e clinicamente importanti
- neonati trattati contemporaneamente con medicinali di cui sia nota l'interferenza con il metabolismo della caffeina (vedere paragrafo 4.5)
- neonati le cui madri assumono caffeina durante l'allattamento al seno.

È consigliabile determinare i livelli basali della caffeina in:

- neonati le cui madri possano aver assunto elevate quantità di caffeina prima del parto (vedere paragrafo 4.4)
- neonati trattati precedentemente con teofillina, che viene metabolizzata a caffeina.

La caffeina presenta un'emivita prolungata nei neonati prematuri e c'è un potenziale di accumulo della sostanza che può rendere necessario il monitoraggio dei neonati trattati per un periodo prolungato (vedere paragrafo 5.2).

I campioni di sangue per i controlli devono essere prelevati immediatamente prima della somministrazione successiva in caso di fallimento della terapia, e da 2 a 4 ore dopo la somministrazione precedente nei casi in cui vi sia sospetto di tossicità.

Sebbene non sia stato determinato in letteratura un range di concentrazioni plasmatiche terapeutiche della caffeina, i livelli di caffeina che sono stati associati ad un beneficio clinico secondo alcuni studi oscillavano tra 8 e 30 mg/l e normalmente non sono stati sollevati problemi di sicurezza con livelli plasmatici inferiori a 50 mg/l.

Durata del trattamento

La durata ottimale del trattamento non è stata stabilita. In un recente studio multicentrico di grandi dimensioni condotto su neonati pretermine è stato riportato un periodo medio di trattamento di 37 giorni.

Nella pratica clinica, il trattamento prosegue solitamente fino ad un'età gestazionale del neonato di 37 settimane, epoca in cui di solito l'apnea della prematurità si risolve spontaneamente. Tuttavia, tale limite può essere rivisto nei singoli casi a giudizio del medico, a seconda della risposta al trattamento o della permanenza di episodi di dispnea nonostante il trattamento, oppure per altre valutazioni cliniche. Si raccomanda di interrompere la somministrazione di caffeina citrato quando il paziente non ha presentato per 5-7 giorni un attacco di apnea importante.

In caso di apnea ricorrente, la somministrazione di caffeina citrato può essere ripresa con un dosaggio di mantenimento oppure con un dosaggio pari alla metà della dose di carico, a seconda del tempo trascorso tra la sospensione di caffeina citrato e la ricorrenza dell'apnea.

A causa della lenta eliminazione della caffeina in questa popolazione di pazienti, non c'è alcuna necessità di ridurre gradualmente la dose al momento della cessazione del trattamento.

Poiché esiste la possibilità di ricorrenza delle apnee dopo la cessazione del trattamento con caffeina citrato, il monitoraggio del paziente deve proseguire per circa una settimana.

Compromissione epatica e renale

L'esperienza nei pazienti con compromissione renale ed epatica è limitata. In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza, la frequenza delle reazioni avverse in un piccolo numero di neonati molto prematuri affetti da compromissione renale/epatica sembrava essere superiore rispetto ai neonati prematuri senza compromissione d'organo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In presenza di compromissione renale, il potenziale di accumulo della sostanza aumenta. In tale caso è necessaria una dose di mantenimento giornaliera ridotta di caffeina citrato e tale dosaggio deve essere stabilito in base ai livelli plasmatici della caffeina.

In neonati molto prematuri, la clearance della caffeina non dipende dalla funzione epatica. Il metabolismo epatico della caffeina si sviluppa progressivamente nel corso delle settimane successive alla nascita, e per i neonati di età maggiore una disfunzione epatica può indicare la necessità di monitorare i livelli plasmatici della caffeina e può richiedere qualche aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Caffeina citrato può essere somministrata sia mediante infusione endovenosa sia per via orale. Il medicinale non deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, sottocutanea, intratecale o intraperitoneale.

Quando somministrata per via endovenosa, caffeina citrato deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa controllata, soltanto attraverso una pompa per infusione a siringa o altro dispositivo per infusione ad erogazione dosata. Caffeina citrato può essere usata sia non diluita sia diluita in soluzioni sterili per infusione quali glucosio 50 mg/ml (5%), cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o calcio gluconato 100 mg/ml (10%) immediatamente dopo il prelievo dalla fiala (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Apnea

L'apnea della prematurità è una diagnosi che si fa per esclusione. Si devono escludere o trattare opportunamente altre cause di apnea (quali disturbi del sistema nervoso centrale, una malattia polmonare primaria, anemia, sepsi, disturbi del metabolismo, anomalie cardiovascolari o apnea ostruttiva) prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato. La mancata risposta al trattamento con caffeina (da confermare, se necessario, con la misurazione dei livelli plasmatici) potrebbe stare ad indicare un'altra causa dell'apnea.

Consumo di caffeina

Per i neonati da madri che hanno assunto elevate quantità di caffeina prima del parto si devono misurare le concentrazioni plasmatiche basali della caffeina prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato, poiché la caffeina attraversa rapidamente la placenta e passa nella circolazione fetale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Le madri che allattano neonati trattati con caffeina citrato non devono assumere alimenti e bevande o medicinali contenenti caffeina (vedere paragrafo 4.6), in quanto la caffeina passa nel latte materno (vedere paragrafo 5.2).

Teofillina

Nei neonati trattati precedentemente con teofillina si devono misurare le concentrazioni plasmatiche basali della caffeina prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato in quanto i neonati prematuri metabolizzano la teofillina a caffeina.

Crisi convulsive

La caffeina è uno stimolante del sistema nervoso centrale e sono stati segnalati episodi di crisi convulsive in caso di sovradosaggio di caffeina. È necessario prestare estrema cautela quando si usa caffeina citrato in neonati con disturbi convulsivi.

Reazioni cardiovascolari

Da studi pubblicati risulta che la caffeina aumenta il ritmo cardiaco, l'output del ventricolo sinistro e la gittata sistolica. Pertanto, caffeina citrato deve essere utilizzata con cautela nei neonati con patologie cardiache note. Ci sono evidenze che la caffeina provoca tachiaritmie in soggetti suscettibili. Nei neonati di solito si tratta di una semplice tachicardia sinusale. Qualora sia risultata qualsiasi irregolarità insolita del ritmo cardiaco da un tracciato cardiocografico (CTG) prima della nascita, caffeina citrato deve essere somministrata con cautela.

Compromissione renale ed epatica

Caffeina citrato deve essere somministrata con cautela nei neonati prematuri con compromissione renale o epatica. In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza, la frequenza delle reazioni avverse in un piccolo numero di neonati molto prematuri con compromissione renale/epatica sembrava essere superiore rispetto ai neonati prematuri senza compromissione d'organo (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2). Le dosi devono essere aggiustate monitorando le concentrazioni plasmatiche della caffeina per evitare effetti tossici in questa popolazione di pazienti.

Enterocolite necrotizzante

L'enterocolite necrotizzante è una causa comune di morbidità e di mortalità nei neonati prematuri. Esistono segnalazioni di una possibile associazione tra l'uso delle metilxantine e lo sviluppo dell'enterocolite necrotizzante. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale tra l'uso di caffeina o di altre metilxantine e l'enterocolite necrotizzante. Come per tutti i neonati prematuri, quelli trattati con caffeina citrato devono essere monitorati attentamente per lo sviluppo di enterocolite necrotizzante (vedere paragrafo 4.8).

Caffeina citrato deve essere utilizzata con cautela nei neonati affetti da reflusso gastro-esofageo, in quanto il trattamento con tale sostanza può aggravare questa condizione.

Caffeina citrato determina un aumento generale del metabolismo che può tradursi in maggiori esigenze energetiche e nutritive durante il trattamento.

La diuresi e la perdita di elettroliti causate da caffeina citrato può rendere necessario correggere eventuali disturbi a carico dei liquidi e degli elettroliti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nei neonati prematuri ha luogo un'inter-conversione tra caffeina e teofillina. Tali principi attivi non devono essere utilizzati contemporaneamente.

Il citocromo P450 1A2 (CYP1A2) è l'enzima principale implicato nel metabolismo della caffeina nella specie umana. Pertanto, la caffeina ha il potenziale di interagire con principi attivi che sono

substrati per il CYP1A2, inibiscono il CYP1A2 o inducono il CYP1A2. Tuttavia, il metabolismo della caffeina nei neonati prematuri è limitato a causa dell'immaturità dei loro sistemi enzimatici epatici.

Sebbene esistano scarsi dati circa le interazioni tra caffeina e altri principi attivi nei neonati prematuri, possono essere necessarie dosi minori di caffeina citrato dopo la somministrazione concomitante di principi attivi di cui sia stata segnalata la capacità di ridurre l'eliminazione della caffeina negli adulti (quali cimetidina e ketoconazolo), mentre potrebbero essere necessarie dosi maggiori di caffeina citrato dopo la somministrazione contemporanea di principi attivi che aumentano l'eliminazione della caffeina (quali fenobarbital e fenitoina). In caso di dubbi sulle possibili interazioni, si devono misurare le concentrazioni plasmatiche della caffeina.

Poiché un'ipercrecita batterica nell'intestino è associata allo sviluppo di enterocolite necrotizzante, la somministrazione concomitante di caffeina citrato e medicinali che sopprimono la secrezione acida gastrica (antistaminici bloccanti del recettore H2 o inibitori della pompa protonica) può, in teoria, aumentare il rischio di enterocolite necrotizzante (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

L'uso contemporaneo di caffeina e doxapram potrebbe potenziare i loro effetti stimolanti sui sistemi cardio-respiratorio e nervoso centrale. Qualora sia indicato l'uso concomitante di tali agenti, il ritmo cardiaco e la pressione arteriosa devono essere monitorati attentamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

In studi con dosi elevate effettuati sugli animali, la caffeina ha mostrato proprietà embriotossiche e teratogene. Tali effetti non sono rilevanti in caso di somministrazione a neonati prematuri per periodi brevi (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La caffeina è escreta nel latte materno e attraversa rapidamente la placenta entrando nella circolazione fetale (vedere paragrafo 5.2).

Le madri che allattano neonati trattati con caffeina citrato non devono assumere alimenti, bevande o medicinali contenenti caffeina.

Nei neonati di madri che hanno assunto elevate quantità di caffeina prima del parto si devono misurare le concentrazioni plasmatiche basali della caffeina prima di iniziare il trattamento con caffeina citrato (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

Gli effetti sulla funzione riproduttiva osservati negli animali non sono rilevanti ai fini dell'indicazione di questa sostanza per la popolazione di neonati pretermine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La farmacologia e la tossicologia note sulla caffeina e su altre metilxantine consentono di prevedere le possibili reazioni avverse a caffeina citrato. Gli effetti descritti consistono nella stimolazione del sistema nervoso centrale (SNC) che causa crisi convulsive, irritabilità, irrequietezza e sensazione di agitazione, effetti cardiaci quali tachicardia, aritmia, ipertensione e gittata sistolica aumentata, disturbi del metabolismo e della nutrizione quali iperglicemia. Tali effetti sono dose-correlati e possono richiedere la misurazione dei livelli plasmatici della sostanza ed una riduzione del suo dosaggio.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte nella letteratura pubblicata relativa ai dati a breve ed a lungo termine e riportate in uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza associabili a caffeina citrato, sono elencate qui di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi (MedDRA)

La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Sepsi	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazione di ipersensibilità	Rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Comune
	Ipoglicemia, ritardo nella crescita, intolleranza alimentare	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Crisi convulsive	Non comune
	Irritabilità, sensazione di agitazione, irrequietezza, lesioni cerebrali	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non nota
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
	Aritmia	Non comune
	Output del ventricolo sinistro aumentato e gittata sistolica aumentata	Non nota
Patologie gastrointestinali	Rigurgito, aspirato gastrico aumentato, enterocolite necrotizzante	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Flebite e/o infiammazione nella sede di infusione	Comune
Esami diagnostici	Produzione di urina aumentata, sodio e calcio urinari aumentati, emoglobina diminuita, tiroxina diminuita	Non nota

Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'enterocolite necrotizzante è una causa comune di morbidità e di mortalità nei neonati prematuri. Esistono segnalazioni di una possibile associazione tra l'uso di metilxantine e lo sviluppo di enterocolite necrotizzante. Tuttavia, una relazione di causalità tra l'uso di caffeina o di altre metilxantine e l'enterocolite necrotizzante non è stata stabilita.

In uno studio in doppio-cieco, controllato con placebo, con somministrazione di caffeina citrato a 85 neonati prematuri (vedere paragrafo 5.1), l'enterocolite necrotizzante è stata diagnosticata nella fase "in cieco" dello studio in due neonati in terapia attiva con caffeina ed in un neonato trattato con placebo, nonché in tre neonati trattati con caffeina durante la fase in aperto dello studio. Tre dei neonati che hanno sviluppato enterocolite necrotizzante durante lo studio sono deceduti. Un ampio studio multicentrico (n=2006), volto ad osservare l'esito clinico a lungo termine di neonati prematuri trattati con caffeina citrato (vedere paragrafo 5.1), non ha evidenziato un aumento della frequenza di

enterocolite necrotizzante nel gruppo trattato con caffeina rispetto al gruppo trattato con placebo. Come per tutti i neonati prematuri, quelli trattati con caffeina citrato devono essere monitorati attentamente per un eventuale sviluppo di enterocolite necrotizzante (vedere paragrafo 4.4). Sono state osservate lesioni cerebrali, crisi convulsive e sordità, ma queste erano più frequenti nel gruppo trattato con placebo.

La caffeina può sopprimere la sintesi di eritropoietina e quindi ridurre la concentrazione di emoglobina qualora sia utilizzata per un trattamento prolungato.

Nei neonati sono state osservate diminuzioni transitorie della tiroxina (T4) all'inizio della terapia, ma queste non sono persistite durante la terapia di mantenimento.

Le evidenze disponibili non indicano alcuna reazione avversa a lungo termine della terapia neonatale con caffeina per quanto riguarda l'esito dello sviluppo neurologico, la crescita o i sistemi cardiovascolare, gastrointestinale o endocrino. La caffeina non sembra aggravare l'ipossia cerebrale o acuire qualsiasi danno ad essa conseguente, sebbene tale possibilità non si possa escludere del tutto.

Altre popolazioni speciali

In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza su 506 neonati prematuri trattati con caffeina citrato, sono stati ottenuti dati di sicurezza per 31 neonati molto prematuri con compromissione renale/epatica. Le reazioni avverse sembravano essere più frequenti in questo sottogruppo con compromissione d'organo rispetto agli altri neonati in osservazione che non presentavano compromissione d'organo. I disturbi cardiaci (tachicardia, compreso un singolo caso di aritmia) sono stati quelli segnalati con maggiore frequenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Da dati pubblicati in letteratura risulta che in seguito a sovradosaggio i livelli plasmatici della caffeina erano compresi tra 50 mg/l e 350 mg/l circa.

Sintomatologia

I segni ed i sintomi riportati in letteratura dopo un sovradosaggio di caffeina in neonati prematuri consistono in iperglicemia, ipokaliemia, tremori fini agli arti, irrequietezza, ipertonìa, opistotono, movimenti tonico-clonici, crisi convulsive, tachipnea, tachicardia, vomito, irritazione gastrica, emorragia gastrointestinale, piressia, sensazione di agitazione, urea nel sangue aumentata, conta dei leucociti aumentata, movimenti immotivati della mascella e della labbra. È stato segnalato un caso di sovradosaggio da caffeina complicato dallo sviluppo di emorragia intraventricolare e con sequele neurologiche a lungo termine. Non è stato segnalato alcun caso di decesso in neonati prematuri associabile ad un sovradosaggio di caffeina.

Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio da caffeina è principalmente sintomatico e di supporto. È necessario monitorare le concentrazioni plasmatiche del potassio e del glucosio e correggere l'ipokaliemia e l'iperglicemia. È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche della caffeina diminuiscono dopo una trasfusione. Le crisi convulsive si possono trattare con somministrazione endovenosa di agenti anticonvulsivi (diazepam o un barbiturico come sodio pentobarbital o fenobarbital).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicoanalettici, derivati della xantina, codice ATC: N06BC01

Meccanismo d'azione

La caffeina è strutturalmente legata alle metilxantine teofillina e teobromina.

La maggior parte dei suoi effetti è stata attribuita all'antagonismo dei recettori dell'adenosina, sia il sottotipo A₁ sia il sottotipo A_{2A}, dimostrato attraverso saggi sui legami dei recettori ed osservato a concentrazioni prossime a quelle terapeutiche per la presente indicazione.

Effetti farmacodinamici

L'azione principale della caffeina è la stimolazione del SNC. Questo è il principio dell'effetto della caffeina nell'apnea della prematurità, per la quale azione sono stati proposti vari meccanismi, tra cui: (1) una stimolazione dei centri respiratori (2) un aumento della ventilazione minuto, (3) una riduzione della soglia per l'ipercapnia, (4) un' aumentata risposta all'ipercapnia, (5) un aumentato tono muscolare, (6) una ridotta fatica diaframmatica, (7) un aumento della velocità del metabolismo, e (8) un aumentato consumo di ossigeno.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica di caffeina citrato è stata valutata mediante uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco che comparava caffeina citrato al placebo in 85 neonati prematuri (età gestazionale da 28 a <33 settimane) affetti da apnea della prematurità. I neonati sono stati trattati con una dose endovenosa di carico di 20 mg/kg di caffeina citrato. Successivamente è stata somministrata loro una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg/kg di caffeina citrato per via endovenosa o orale (attraverso un sondino) per un tempo fino a 10-12 giorni. Il protocollo consentiva di "salvare" i neonati con una terapia a base di caffeina citrato in aperto qualora l'apnea fosse rimasta incontrollata. In tale caso, i neonati venivano trattati con una seconda dose di carico pari a 20 mg/kg di caffeina citrato dopo il giorno 1 del trattamento e prima del giorno 8 del trattamento.

I giorni senza apnea osservati con il trattamento con caffeina citrato sono stati più numerosi (3,0 giorni contro 1,2 giorni per il placebo; p=0,005); inoltre, è stata osservata una percentuale maggiore di neonati senza apnea per ≥ 8 giorni (caffeina 22% contro placebo 0%).

Un recente studio multicentrico, controllato con placebo di grandi dimensioni (n=2006) ha valutato gli esiti a breve e a lungo termine (18-21 mesi) in neonati prematuri trattati con caffeina citrato. I bambini randomizzati al trattamento con caffeina citrato hanno ricevuto una dose di carico per via endovenosa pari a 20 mg/kg, seguita da una dose giornaliera di mantenimento di 5 mg/kg. In caso di persistenza dell'apnea, la dose quotidiana di mantenimento poteva essere aumentata fino ad un massimo di 10 mg/kg di caffeina citrato. Le dosi di mantenimento sono state aggiustate settimanalmente in base alle variazioni del peso corporeo e potevano essere somministrate per via orale una volta che il neonato era in grado di tollerare un'alimentazione enterale completa. Il trattamento con caffeina ha fatto diminuire la percentuale di displasia broncopolmonare [*odds ratio* (IC 95%) 0,63 (0,52 - 0,76)] ed ha migliorato la percentuale della sopravvivenza senza disabilità riguardo allo sviluppo neurologico [*odds ratio* (IC 95%) 0,77 (0,64 - 0,93)].

La dimensione e la direzione dell'effetto della caffeina su morte e disabilità differiva a seconda del grado di supporto respiratorio di cui i neonati avevano bisogno al momento della randomizzazione, ad indicare un maggior beneficio conseguito da parte dei neonati che hanno avuto tale supporto [*odds ratio* (IC 95%) per morte e disabilità, vedere la tabella seguente].

Morte o disabilità, a seconda del sottogruppo di supporto respiratorio all'ingresso dello studio

Sottogruppi	Odds ratio (IC 95%)
Nessun supporto	1,32 (0,81 - 2,14)
Supporto non invasivo	0,73 (0,52 - 1,03)
Tube endotracheale	0,73 (0,57 - 0,94)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caffeina citrato si dissocia rapidamente in soluzione acquosa. La quota citrato viene metabolizzata rapidamente dopo infusione o ingestione.

Assorbimento

La comparsa dell'azione della caffeina dalla caffeina citrato avviene entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione. Dopo somministrazione orale di 10 mg di caffeina base/kg di peso corporeo a neonati prematuri, il picco della concentrazione plasmatica di caffeina (C_{max}) era compreso tra 6 e 10 mg/l ed il tempo medio al raggiungimento del picco della concentrazione (t_{max}) era compreso tra 30 min e 2 h. Il grado di assorbimento non è influenzato dall'allattamento artificiale, ma il t_{max} ne può risultare prolungato.

Distribuzione

Dopo somministrazione di caffeina citrato, la caffeina si distribuisce rapidamente nel cervello. Le concentrazioni di caffeina nel liquido cerebrospinale dei neonati prematuri si avvicinano alle concentrazioni presenti nei loro livelli plasmatici. Il volume medio di distribuzione (V_d) della caffeina nei neonati (0,8-0,9 l/kg) è leggermente più elevato rispetto agli adulti (0,6 l/kg). I dati relativi ai legami con le proteine plasmatiche non sono disponibili per i neonati o per i lattanti. Negli adulti, il legame medio con le proteine plasmatiche *in vitro* è stato indicato in misura di circa il 36%.

La caffeina attraversa rapidamente la placenta per entrare nella circolazione fetale ed è eliminata nel latte materno.

Biotrasformazione

Il metabolismo della caffeina nei neonati prematuri è molto limitato a causa dell'immaturità dei sistemi enzimatici epatici di questi ultimi e la maggior parte del principio attivo viene eliminato attraverso le urine. Il citocromo epatico P450 1A2 (CYP1A2) svolge un ruolo nella biotrasformazione della caffeina nei soggetti di età maggiore.

È stata segnalata inter-conversione tra caffeina e teofillina in neonati prematuri; dopo somministrazione di teofillina, i livelli della caffeina risultano pari a circa il 25% dei livelli della teofillina ed è prevedibile che circa il 3-8% della caffeina somministrata si converta in teofillina.

Eliminazione

Nei lattanti, l'eliminazione della caffeina è molto più lenta rispetto agli adulti a causa dell'immaturità della loro funzione epatica e/o renale. Nei neonati, la clearance della caffeina avviene quasi interamente per escrezione renale. L'emivita media ($t_{1/2}$) e la frazione di caffeina eliminata immodificata attraverso le urine (A_e) nei lattanti sono inversamente proporzionali all'età gestazionale/postmestruale. Nei neonati, la $t_{1/2}$ è di circa 3-4 giorni mentre la A_e è pari a circa l'86% (entro 6 giorni). All'età di 9 mesi, il metabolismo della caffeina si avvicina a quello osservato negli adulti ($t_{1/2} = 5$ ore e $A_e = 1\%$).

Non sono stati effettuati studi volti ad esaminare la farmacocinetica della caffeina in neonati con insufficienza epatica o renale.

In presenza di una compromissione renale importante, in considerazione del potenziale di accumulo della sostanza, è necessario utilizzare una dose di mantenimento giornaliera ridotta di caffeina e la scelta di tale dose deve essere guidata da misurazioni della caffeina nel sangue. Nei neonati prematuri con epatite colestatica è stata osservata un'emivita di eliminazione della caffeina più lunga con un aumento dei livelli plasmatici al di sopra dei limiti normali di variazione, a suggerimento della necessità di usare una particolare cautela nel dosaggio del medicinale in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi gravi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute con caffeina. Tuttavia, a dosi elevate sono state indotte convulsioni nei roditori. Con i dosaggi terapeutici sono state indotte alcune alterazioni comportamentali in ratti neonati, molto probabilmente in conseguenza di un'aumentata espressione del recettore dell'adenosina che è persistita anche in età adulta. È stato dimostrato che la caffeina è priva di rischio mutageno ed oncogeno. Il potenziale teratogeno della caffeina ed i suoi effetti sulla funzione riproduttiva osservati negli animali non sono rilevanti ai fini dell'indicazione di questa sostanza per la popolazione di neonati prematuri.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato in maniera concomitante nella medesima linea endovenosa con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala.

La compatibilità chimica e fisica della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, se somministrato mediante soluzioni per infusione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la sua diluizione con tecnica asettica.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala da 1 ml di vetro trasparente tipo I contrassegnata con 2 anelli blu.
Confezione da 50 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

È necessario mantenere rigorosamente una tecnica asettica durante la manipolazione del medicinale poiché questo non contiene alcun conservante.

Prima della somministrazione, Gencebok deve essere ispezionato visivamente per la presenza di particelle e alterazione del colore. Le fiale contenenti soluzione di colore alterato o particelle visibili devono essere scartate.

Gencebok può essere utilizzato senza diluizione oppure diluito in soluzioni sterili per infusione quali glucosio 50 mg/ml (5%) o sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o calcio gluconato 100 mg/ml (10%) immediatamente dopo il prelievo dalla fiala.

La soluzione diluita deve risultare trasparente ed incolore. Le soluzioni per uso parenterale non diluite e diluite devono essere ispezionate visivamente prima dell'uso per la presenza di particelle e di alterazione del colore. La soluzione non deve essere utilizzata se ha un colore alterato o in presenza di particelle estranee.

Soltanto per uso singolo. Eventuali residui non utilizzati rimasti nella fiala devono essere smaltiti. Il prodotto inutilizzato non deve essere conservato allo scopo di riutilizzarlo in seguito.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1465/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti ’

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio concorderà con le autorità nazionali competenti il testo finale per un cartello da esporre nelle unità di terapia intensiva neonatale. Tale cartello dovrà indicare gli elementi chiave seguenti e dovrà essere fornito a tutte le unità di terapia intensiva neonatale dove si prevede l’uso del medicinale al suo lancio:

- Gencebok è utilizzato per il trattamento dell’apnea primaria
- il trattamento con Gencebok deve essere effettuato presso un’unità di terapia intensiva neonatale e deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto in terapia intensiva neonatale
- dettagli circa le dosi di carico e di mantenimento; possibilità che si verifichi un accumulo di caffeina nei neonati prematuri a causa della sua lunga emivita

- la dose di caffeina espressa come caffeina base corrisponde alla metà della dose di caffeina espressa come caffeina citrato (10 mg di caffeina citrato corrispondono a 5 mg di caffeina base); le prescrizioni devono indicare con chiarezza che viene somministrata caffeina citrato
- Gencebok contiene 10 mg di caffeina citrato, equivalenti a 5 mg di caffeina base, e deve essere somministrato secondo il seguente regime posologico:

	Dose di caffeina citrato (volume)	Dose di caffeina citrato (mg/kg di peso corporeo)	Via di somministrazione	Frequenza
Dose di carico	2,0 ml/kg di peso corporeo	20 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 30 minuti)	Una volta soltanto
Dose di mantenimento o *	0,5 ml/kg di peso corporeo	5 mg/kg di peso corporeo	Infusione endovenosa (in un arco di 10 minuti) o somministrazione orale	Ogni 24 ore *

* Con inizio 24 ore dopo la dose di carico

- il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala ed eventuali residui di prodotto non utilizzato rimasti nella fiala devono essere smaltiti
- può essere necessario determinare i livelli plasmatici basali a causa di un aumentato rischio di tossicità del prodotto se:
 - o il neonato è stato precedentemente trattato con teofillina
 - o la madre ha consumato notevoli quantità di caffeina prima del parto o dell'allattamento
- caffeina e teofillina non devono essere somministrate contemporaneamente
- in caso di uso concomitante di caffeina e doxapram, il paziente deve essere monitorato attentamente
- possono essere necessari un ulteriore monitoraggio della caffeina plasmatica ed un aggiustamento del dosaggio in situazioni a rischio quali nel caso di neonati prematuri:
 - o con epatite colestatica
 - o con compromissione renale significativa
 - o con disturbi convulsivi
 - o con cardiopatia
 - o con età gestazionale inferiore a 28 settimane e/o peso corporeo <1000g specialmente se nutriti per via parenterale
 - o trattati contemporaneamente con medicinali di cui sia nota l'interferenza nel metabolismo della caffeina
- è possibile l'insorgenza di disturbi cardiaci (incluse aritmie) nei neonati con una patologia cardiaca pre-esistente
- tutti gli effetti indesiderati di cui si sospetta la presenza devono essere segnalati secondo quanto previsto dalle relative disposizioni nazionali
- in particolare, in caso di sospetto di convulsioni, attacchi epilettici, enterocolite necrotizzante, segni e sintomi di astinenza da caffeina, diminuzione anomala dal punto di vista medico della crescita ponderale o interazioni con altri medicinali che si sospetta possano essere associati all'uso di caffeina citrato, questi devono essere segnalati a <inserire il nome e l'indirizzo locali di Gennisium Pharma>.

»

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gencebok 10 mg/ml soluzione per infusione
Caffeina citrato
(pari a 5 mg/ml di caffeina base)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni fiala da 1 ml contiene 10 mg di caffeina citrato (pari a 5 mg di caffeina base).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido citrico monoidrato, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
50 fiale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso endovenoso
Uso orale
Soltanto per uso singolo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala o la diluizione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire eventuali residui di soluzione non utilizzata.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1465/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA FIALA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gencebok 10 mg/ml soluzione per infusione
Caffeina citrato
(pari a 5 mg/ml di caffeina base)
Uso ev/orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/1 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Gencebok 10 mg/ml soluzione per infusione caffaina citrato

Legga attentamente questo foglio prima del trattamento con questo medicinale perché contiene importanti informazioni per il suo neonato.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico del suo bambino.
- Se il suo neonato manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del suo bambino. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Gencebok e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Gencebok venga somministrato al suo bambino
3. Come usare Gencebok
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Gencebok
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Gencebok e a cosa serve

Gencebok contiene il principio attivo caffeina citrato, che è uno stimolante del sistema nervoso centrale che fa parte di un gruppo di farmaci denominati metilxantine.

Gencebok serve per il trattamento dell'interruzione della respirazione nei neonati prematuri (apnea primaria dei neonati prematuri).

Queste brevi interruzioni nella respirazione dei neonati prematuri sono provocate dallo sviluppo incompleto dei centri della respirazione del bambino.

Questo medicinale ha dimostrato di ridurre il numero di episodi di interruzione della respirazione nei neonati prematuri.

2. Cosa deve sapere prima che Gencebok venga somministrato al suo bambino

Non usi Gencebok:

- se il Suo bambino è allergico a caffeina citrato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del Suo bambino prima della somministrazione di Gencebok.

Prima di iniziare il trattamento dell'apnea della prematurità con Gencebok è necessario che il medico del Suo bambino abbia escluso, oppure trattato opportunamente, altre possibili cause dell'apnea.

Gencebok deve essere utilizzato con attenzione. Informi il medico se:

- il Suo bambino soffre di convulsioni
- il Suo bambino ha qualche malattia cardiaca
- il Suo bambino ha problemi ai reni o al fegato
- il Suo bambino presenta frequenti episodi di rigurgito
- il Suo bambino produce più urina del solito
- il Suo bambino ha un peso corporeo ridotto o non assume cibo a sufficienza
- se Lei (madre) ha assunto caffeina prima del parto.

Altri medicinali e Gencebok

Informi il medico del Suo bambino se il neonato sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico del Suo bambino se il neonato ha ricevuto un precedente trattamento con teofillina. Non usi i seguenti medicinali durante il trattamento con Gencebok senza aver preventivamente consultato il medico del Suo bambino. Il medico potrebbe avere bisogno di aggiustare il dosaggio o di cambiare uno dei medicinali:

- teofillina (utilizzata per trattare difficoltà respiratorie)
- doxapram (utilizzato per trattare difficoltà respiratorie)
- cimetidina (utilizzata per trattare malattie dello stomaco)
- ketoconazolo (utilizzato per trattare infezioni da funghi)
- fenobarbital (utilizzato per trattare l'epilessia)
- fenitoina (utilizzata per trattare l'epilessia)

Questo medicinale può fare aumentare il rischio di una grave malattia intestinale con sangue nelle feci (enterocolite necrotizzante) se somministrato contemporaneamente a medicinali utilizzati per trattare un disturbo dello stomaco (quali gli antistaminici bloccanti del recettore H₂ o gli inibitori della pompa protonica che riducono la secrezione acida dello stomaco).

Gravidanza e allattamento

Se Lei (la madre) allatta con latte materno mentre il Suo bambino è in trattamento con Gencebok, non deve bere caffè o assumere altri prodotti ad alto contenuto di caffeina perché questa viene escreta nel latte materno.

Gencebok contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare Gencebok

Gencebok deve essere utilizzato soltanto in un'unità di terapia intensiva neonatale dotata di attrezzature idonee alla sorveglianza ed al monitoraggio dei pazienti. Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto in terapia intensiva neonatale.

Dose

Il medico del Suo bambino prescriverà la dose giusta di Gencebok in base al peso.

La dose iniziale è di 20 mg per kg di peso corporeo (pari a 2 ml per kg di peso corporeo).

La dose di mantenimento è di 5 mg per kg di peso corporeo (pari a 0,5 ml per kg di peso corporeo) ogni 24 ore.

Via e modo di somministrazione

Gencebok verrà somministrato mediante un'infusione endovenosa controllata, attraverso una pompa per infusione a siringa oppure un altro dispositivo ad erogazione misurata. Questo metodo è anche conosciuto col nome di “flebo”.

Alcune delle dosi (di mantenimento) possono essere somministrate per bocca.

Può essere necessario che il medico del Suo bambino decida, durante il trattamento, di controllare periodicamente i livelli di caffeina nel suo sangue per evitare effetti tossici.

Durata del trattamento

Il medico del Suo bambino deciderà esattamente quanto a lungo dovrà continuare la terapia con Gencebok. Se il Suo bambino è senza attacchi di apnea da 5 a 7 giorni, il medico interromperà il trattamento.

Se il Suo bambino riceve più Gencebok di quanto deve

Il Suo bambino potrà manifestare febbre, respiro accelerato (tachipnea), sensazione di agitazione, tremori muscolari, vomito, livelli elevati di zuccheri nel sangue (iperglicemia), bassi livelli di potassio (ipokaliemia) nel sangue, livelli elevati di alcune sostanze chimiche (urea) nel sangue, un numero elevato di alcune cellule del sangue (leucociti) e convulsioni, qualora riceva più caffeina citrato di quanto dovrebbe.

In tale caso il trattamento con Gencebok dovrà essere interrotto immediatamente e il medico del bambino dovrà trattare il sovradosaggio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del Suo bambino.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Tuttavia, è difficile distinguerli da alcune complicazioni frequenti che si verificano in neonati prematuri e dalle complicazioni dovute alla malattia.

Durante il trattamento con Gencebok, il Suo neonato potrà manifestare alcune delle seguenti reazioni:

Effetti indesiderati gravi

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- grave malattia intestinale con sangue nelle feci (enterocolite necrotizzante)

Anche gli altri effetti indesiderati che seguono possono essere considerati gravi dal medico del Suo bambino nel contesto della valutazione clinica globale.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati **comuni** segnalati (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni infiammatorie locali nel sito d'infusione
- disturbi cardiaci quali una frequenza cardiaca accelerata (tachicardia)
- alterazioni nei valori degli zuccheri nel sangue o nel siero (iperglicemia)

Effetti indesiderati **non comuni** segnalati (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- stimolazione del sistema nervoso centrale quali convulsioni
- disturbi cardiaci quali una frequenza cardiaca irregolare (aritmia)

Effetti indesiderati **rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- reazioni allergiche

Effetti indesiderati la cui frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili

- infezioni del sangue (sepsi)
- alterazioni nei valori degli zuccheri nel sangue o nel siero (ipoglicemia), ritardo nella crescita, intolleranza alimentare
- stimolazione del sistema nervoso centrale quale irritabilità, nervosismo e irrequietezza; lesioni cerebrali
- sordità
- rigurgito, aumento dell'aspirato gastrico
- aumento del flusso di urina, aumento di alcuni componenti delle urine (sodio e calcio)

- alterazioni nelle analisi del sangue (ridotti livelli di emoglobina dopo un trattamento prolungato e ridotti livelli di ormone tiroideo all'inizio del trattamento)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il Suo neonato manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del Suo bambino. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Gencebok

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Prima della somministrazione, le fiale di tutte le soluzioni per uso parenterale devono essere ispezionate visivamente per escludere la presenza di eventuali particelle sospese.

Dopo l'apertura della fiala, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Gencebok

Il principio attivo è caffeina citrato.

Ogni ml contiene 10 mg di caffeina citrato (pari a 5 mg/ml di caffeina base).

Ogni fiala da 1 ml contiene 10 mg di caffeina citrato (pari a 5 mg di caffeina base).

Gli altri componenti sono acido citrico, sodio citrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Gencebok e contenuto della confezione

Gencebok è una soluzione per infusione.

Gencebok è una soluzione trasparente, priva di colore, fornita in fiale di vetro contrassegnate con 2 anelli blu. Ogni astuccio contiene 50 fiale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Gennisium Pharma

Faculté Cochin – Paris Biotech Santé

24 rue du Faubourg St Jacques

75014 Parigi - Francia

Produttore (Rilascio del lotto)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Per informazioni dettagliate fare riferimento all'accluso riassunto delle caratteristiche del prodotto per Gencebok.