

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Gencebok 10 mg/ml soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml fih 10 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 5 mg caffeine).

Kull ampulla ta' 1 ml fiha 10 mg caffeine citrate (ekwivalenti għal 5 mg caffeine).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni fl-ilma, ċara u bla kulur, b'pH ta' 4.8 u ożmolalità ta' 65 sa 95 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament ta' apneja primarja fi trabi tat-twelid prematuri.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Trattament b'caffeine citrate għandha tinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament intensiv ta' trabi tat-twelid. It-trattament għandu jinghata biss f'taqsima ta' trattament intensiv ta' trabi tat-twelid fejn hemm disponibbli faċilitajiet xierqa għas-sorveljanza u l-monitoraġġ tal-pazjent.

Pożoloġija

Il-kors ta' dożaġġ rrakkomandat fi trabi li ma kienux ittrattati minn qabel hija doża għolja tal-bidu ta' 20 mg caffeine citrate kull kg ta' piz tal-ġisem mogħtija permezz ta' infużjoni bil-mod fil-vini fuq medda ta' 30 minuta, bl-użu ta' pompa tal-infużjoni b'siringa jew strument ieħor għall-infużjoni mkejla. Wara intervall ta' 24 siegħa, jistgħu jingħataw doži ta' manteniment ta' 5 mg kull kg ta' piz tal-ġisem permezz ta' infużjoni bil-mod fil-vini fuq medda ta' 10 minuti kull 24 siegħa. Bħala alternattiva, doži ta' manteniment ta' 5 mg kull kg ta' piz tal-ġisem jistgħu jingħataw permezz ta' għoti orali, bħal minn go tubu nażogastriku, kull 24 siegħa.

Id-doża għolja tal-bidu rrakkomandata u d-doži ta' manteniment ta' caffeine citrate huma mniżżla fit-tabella li ġejja li tikklarifika ir-relazzjoni bejn il-volum tal-injezzjoni u d-doži mogħtija espressi bħala caffeine citrate.

Id-doża espressa bħala baži ta' caffeine hija nofs id-doża meta espressa bħala caffeine citrate (10 mg caffeine citrate huma ekwivalenti għal 5 mg ta' caffeine bħala baži).

	Doża ta' caffeine citrate (Volum)	Doża ta' caffeine citrate (mg/kg ta' piz tal-ġisem)	Rotta	Frekwenza
Doża għolja tal-bidu	2.0 ml/kg ta' piz tal-ġisem	20 mg/kg ta' piz tal-ġisem	Infużjoni fil-vini (fuq medda ta' 30 minuta)	Darba

Doża ta' manteniment *	0.5 ml/kg ta' piz tal-ġisem	5 mg/kg ta' piz tal-ġisem	Infużjoni fil-vini (fuq medda ta' 10 minuti) jew permezz ta' għoti orali	Kull 24 siegħa*
------------------------	-----------------------------	---------------------------	--	-----------------

* Tinbeda 24 siegħa wara d-doża għolja tal-bidu

Fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien b'rispons kliniku mhux suffiċjenti għad-doża għolja tal-bidu, tista' tinghata doża għolja oħra ta' massimu ta' 10-20 mg/kg wara 24 siegħa.

Doži oghla tal-manteniment ta' 10 mg/kg ta' piz tal-ġisem jistgħu jiġu kkunsidrati f'każ ta' rispons insuffiċjenti, billi wieħed jikkunsidra l-potenzjal għal akkumulazzjoni ta' kaffeina minhabba l-*half-life* twila fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien u l-kapaċità li tiżdied b'mod progressiv li l-kaffeina tiġi metabolizzata fir-rigward tal-età ta' wara l-menstrwazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Fejn ikun klinikament indikat, il-livelli ta' kaffeina fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati. Id-dijanjozi ta' apnea minhabba l-prematurità jista' jkollha bżonn li tiġi kkunsidrata mill-ġdid jekk il-pazjenti ma jirrispondux b'mod adegwat għat-tieni doża għolja tal-bidu jew doża tal-manteniment ta' 10 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Agġustament fid-dożaġġ u monitoraġġ

F'każijiet ta' rispons kliniku mhux komplut jew sinjali ta' tossiċità jista' jkun hemm bżonn li l-konċentrazzjonijiet ta' kaffeina fil-plażma jiġu monitorati perjodikament tul it-ttrattament.

Barra dan, jista' jkun hemm bżonn li d-doži jiġu aġġustati skont il-ġudizzju mediku wara monitoraġġ ta' rutina tal-konċentrazzjonijiet ta' kaffeina fil-plażma f'sitwazzjonijiet ta' riskju bħal:

- trabi prematuri ħafna (età ta' ġestazzjoni ta' < 28 ġimgha u/jew piz tal-ġisem ta' <1000 g) partikularment meta jkunu qed jirċievu nutrizzjoni parenterali
- trabi b'indeboliment epatiku jew renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2)
- trabi b'disturbi ta' aċċessjonijiet
- trabi b'mard tal-qalb magħruf u klinikament sinifikanti
- trabi li rċeview għoti fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali magħrufa li jinterferixxu mal-metabolizmu ta' kaffeina (ara sezzjoni 4.5)
- trabi li l-ommijiet tagħhom jieħdu kaffeina waqt li qed jipprovdu halib tas-sider għat-treddigh.

Huwa rrakkomandat li l-livelli ta' kaffeina fil-linja bażi huma mkejja fi:

- trabi li l-ommijiet tagħhom setgħu ħadu kwantitajiet kbar ta' kaffeina qabel il-ħlas (ara sezzjoni 4.4)
- trabi li kienu ttrattati minn qabel b'theophylline, li huwa metabolizzat għal kaffeina.

Kaffeina għandu *half-life* mtawwla fi trabi tat-twelid prematuri u hemm il-potenzjal ta' akkumulazzjoni li jista' jeħtieġ monitoraġġ tat-trabi ttrattati għall-perijodu mtawwal (ara sezzjoni 5.2).

Kampjuni tad-demem għas-sorveljanza għandhom jittieħdu eżatt qabel id-doża li jmiss f'każ ta' falliment terapewtiku u 2 sa 4 sigħat wara d-doża ta' qabel meta jkun hemm suspett ta' tossiċità.

Għalkemm firxa ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma ta' kaffeina ma ġietx determinata fil-letteratura, fi studji, livelli ta' kaffeina assoċjati ma' benefiċju kliniku varjaw minn 8 sa 30 mg/l u normalment ma tqajmu l-ebda ħsibijiet ta' sigurtà b'livelli fil-plażma taħt 50 mg/l.

Tul tat-ttrattament

L-aħjar tul ta' ttrattament ma ġiex stabbilit. Fi studju *multicentre*, reċenti u kbir fuq trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien kien irrapportat perijodu medjan ta' ttrattament ta' 37 ġurnata.

Fil-prattika klinika, it-ttrattament ġeneralment jitkompla sakemm it-tarbija tilhaq età post-menstrwali ta' 37 ġimgha, sa' liema żmien apneja tal-prematurità normalment tfieq wahedha. Madankollu dan il-limitu jista' jiġi rivedut skont il-ġudizzju kliniku f'każijiet individwali skont ir-rispons għat-ttrattament, il-preżenza kontinwa ta' episodji ta' apneja minkejja t-ttrattament, jew konsiderazzjonijiet kliniċi oħra. Huwa

rrakkomandat li l-ghoti ta' caffeine citrate jitwaqqaf meta l-pazjent ikollu 5-7 ijiem minghajr attack sinifikanti ta' apneja.

Jekk il-pazjent kellu apneja rikorrenti, l-ghoti ta' caffeine citrate jista' jerga jinbeda b'doza ta' manteniment jew b'nofs id-doza gholja tal-bidu, skont l-intervall ta' zmien minn meta twaqqaf caffeine citrate sad-dehra mill-gdid tal-apneja.

Inhabba l-eliminazzjoni bil-mod ta' caffeine f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, mhux mehtieg li d-doza titnaqqas bil-mod mal-waqfien tat-trattament.

Peress li hemm riskju għall-okkorrenza mill-gdid ta' apneja wara l-waqfien tat-trattament b'caffeine citrate l-monitoraġġ tal-pazjent għandu jitkompla għal madwar ġimgħa.

Indeboliment epatiku u renali

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'indeboliment renali u epatiku. Fi studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi f'numru żgħir ta' trabi prematuri hafna b'indeboliment renali/epatiku deheret li kienet oghla meta mqabbla ma' trabi prematuri minghajr indeboliment tal-organi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Fil-preżenza ta' indeboliment renali, hemm potenzjal miżjud għall-akkumulazzjoni. Doza ta' manteniment ta' kuljum imnaqqsa ta' caffeine citrate hija mehtieġa u d-doza għandha tiġi ggwidata mir-riżultati ta' caffeine fil-plażma.

Fi trabi prematuri hafna, it-tnehhija ta' caffeine ma tiddependix fuq il-funzjoni epatika. Il-metabolizmu ta' caffeine fil-fwied jiżviluppa b'mod progressiv fil-ġimgħat ta' wara t-twelid u għal trabi akbar, marda epatika tista' tindika l-htieġa għal-monitoraġġ tal-livelli ta' caffeine fil-plażma u tista' tehtieġ aġġustamenti fid-doza (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Caffeine citrate jista' jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini u mir-rota orali. Il-prodott mediċinali m'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni fil-muskoli, taht il-ġilda, got-teka jew ġol-peritonew.

Meta mogħti fil-vini, caffeine citrate għandu jingħata permezz ta' infużjoni kkontrollata fil-vini, bl-użu ta' pompa ta' l-infużjoni b'siringa jew strument ieħor għall-infużjoni mkejla biss. Caffeine citrate jista' jintuża minghajr dilwazzjoni jew jista' jiġi dilwit f'soluzzjonijiet għall-infużjoni sterili bhal glucose 50 mg/ml (5 %), jew sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew calcium gluconate 100 mg/ml (10 %) immedjatament wara li jingħabed mill-ampulla (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Apneja

Apneja tal-prematurità hija dijanjosi ta' esklużjoni. Raġunijiet oħra ta' apneja (eż., disturbi fis-sistema nervuża ċentrali, mard primarju tal-pulmun, anemija, sepsi, disturbi metabolici, anormalitajiet kardjovaskulari, jew apneja ostruttiva) għandhom jiġu esklużi jew ittrattati kif jixraq qabel jinbeda trattament b'caffeine citrate. Falliment ta' rispons għat-trattament b'caffeine (jekk neċessarju ikkonfermat minn kejl tal-livelli fil-plażma) jista' jkun indikazzjoni ta' kawża oħra ta' apneja.

Konsum ta' caffeine

Fi trabi tat-twelid li twieldu lill-ommijiet li hadu kwantitajiet kbar ta' caffeine qabel il-ħlas, il-koncentrazzjonijiet fil-linja bażi ta' caffeine fil-plażma għandhom jiġu mkejla qabel jinbeda t-trattament b'caffeine citrate, peress li caffeine jgħaddi faċilment mill-plaċenta għal ġewwa ċ-ċirkolazzjoni tal-fetu (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Ommijiet li qed iredgħu trabi tat-twelid ittrattati b'caffeine citrate m'għandhomx jieħdu ikel u xorb li fih caffeine jew prodotti mediċinali li fihom caffeine (ara sezzjoni 4.6), peress li caffeine jiġi mneħħi fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.2).

Theophylline

Fi trabi tat-twelid ittrattati minn qabel b'theophylline, il-koncentrazzjonijiet fil-linja bażi ta' caffeine fil-plażma għandhom jiġu mkejla qabel jinbeda t-trattament b'caffeine citrate peress li trabi li twieldu qabel iż-żmien jimmetabolizzaw theophylline għal caffeine.

Aċċessjonijiet

Caffeine huwa stimulant tas-sistema nervuża ċentrali u kienu irrapportati aċċessjonijiet f'każijiet ta' doża eċċessiva ta' caffeine. Għandhu jkun hemm attenzjoni estrema jekk caffeine citrate jiġi użat fi trabi tat-twelid b'disturbi ta' aċċessjonijiet.

Reazzjonijiet kardjovaskulari

Fi studji ppublikati caffeine intwera li jżid ir-rata tal-qalb, it-tfiġh tal-ventriklju tax-xellug, u l-volum ta' demm ippumpjat minn ventriklju wiehed. Għalhekk, caffeine citrate għandu jintuża b'attenzjoni fi trabi tat-twelid b'mard kardjovaskulari magħruf. Hemm evidenza li caffeine jikkawża takiaritmija f'individwi suxxettibli. Fi trabi tat-twelid din ħafna drabi hija takikardija sinus sempliċi. Jekk kien hemm xi disturbi mhux tas-soltu fir-ritmu fuq it-traċċa tal-kardjotokografija (CTG) qabel twieldet it-tarbija, caffeine citrate għandu jingħata b'attenzjoni.

Indeboliment renali u epatiku

Caffeine citrate għandu jingħata b'attenzjoni fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien b'indeboliment fil-funzjoni renali jew epatika. Fi studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi f'numru żgħir ta' trabi prematuri ħafna b'indeboliment renali/epatiku deheret li kienet oġġha meta mqabbla ma' trabi prematuri mingħajr indeboliment tal-organi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2). Sabiex tkun evitata tossiċità f'din il-popolazzjoni, d-dożi għandhom jiġu aġġustati permezz ta' monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma.

Enterokolite nekrotika

Enterokolite nekrotika hija kawża komuni ta' morbidità u mortalità fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien. Hemm rapporti ta' assoċjazzjoni possibli bejn l-użu ta' methylxanthines u l-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika. Madankollu, relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' caffeine jew ta' methylxanthine oħra u enterokolite nekrotika ma gietx stabbilita. Bħal kull tarbija li twieldet qabel iż-żmien, dawk ittrattati b'caffeine citrate għandhom jiġu monitorjati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika (ara sezzjoni 4.8).

Caffeine citrate għandu jintuża b'attenzjoni fi trabi li jsofru minn rifluss gastroesofagali, peress li t-trattament jista' jaggrava din il-kundizzjoni.

Caffeine citrate jikkawża żjieda ġeneralizzata fil-metaboliżmu, li tista' twassal fi ħtieġa akbar ta' enerġija u nutrizzjoni waqt it-terapija.

Id-dijuresi u t-telf ta' elettroliti indotta minn caffeine citrate tista teħtieġ korrezzjoni tad-disturbi tal-fluwidi u l-elettroliti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien isseħħ bidla bejn caffeine u theophylline. Dawn is-sustanzi attivi m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt.

Iċ-ċitokromju P450 1A2 (CYP1A2) huwa l-enzima prinċipali involuta fil-metaboliżmu ta' caffeine fil-bnedmin. Għalhekk, caffeine għandu l-potenzjal li jinteraġixxi ma' sustanzi attivi li huma substrati għal CYP1A2, jinibixxu CYP1A2, jew jinduċu CYP1A2. Madankollu, l-metaboliżmu ta' caffeine fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien huwa limitat minħabba s-sistemi ta' enzimi epatiċi immaturi tagħhom.

Għalkemm hemm biss ftit taġġrif dwar l-interazzjonijiet ta' caffeine ma sustanzi attivi oħra fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien, jista' jkun hemm bżonn ta' dożi aktar baxxi ta' caffeine citrate wara l-għoti fl-istess waqt ta' sustanzi attivi li huma rrapportati li jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' caffeine fl-adulti (eż., cimetidine u ketoconazole) u jista' jkun hemm bżonn ta' dożi oġġla ta' caffeine citrate wara l-għoti fl-istess waqt ta' sustanzi attivi li jżidu l-eliminazzjoni ta' caffeine (eż., phenobarbital u phenytoin). Meta jkun hemm dubju dwar l-interazzjonijiet possibbli, għandhom jitkejjlu l-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma.

Peress li tkabbir żejjed ta' batterja fil-musrana huwa assoċjat ma' l-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika, l-għoti ta' caffeine citrate flimkien ma' prodotti mediċinali li jissopprimu s-sekrezzjoni ta' aċidu gastriku (imblokkaturi antistamini tar-riċetturi H2 jew inibituri tal-pompi tal-protoni) teoretikament jista' jżid ir-riskju ta' enterokolite nekrotika (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

L-użu fl-istess waqt ta' caffeine u doxapram jista' jsaħħaħ l-effett stimulatorju tagħhom fuq is-sistema kardjo-respiratorja u s-sistema nervuża ċentrali. Jekk huwa rrakkomandat użu fl-istess waqt, ir-ritmu kardijaku u l-pressjoni tad-demm għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Fi studji fuq l-annimali, caffeine f' dożi għolja ntweru li huwa embrijotossiku u teratogeniku. Dawn l-effetti mhux rilevanti fir-rigward ta' għoti fuq perijodu qasir lill-popolazzjoni ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Caffeine hu eliminat fil-ħalib tas-sider u jgħaddi faċilment mill-plaċenta għal ġewwa ċ-ċirkolazzjoni tal-fetu (ara sezzjoni 5.2).

Ommijiet li qed iredgħu trabi tat-twelid ittrattati b' caffeine citrate m'għandhomx jieħdu ikel u xorb li fih caffeine jew prodotti mediċinali li fihom caffeine.

Fi trabi tat-twelid li twieldu lill-ommijiet li hađu kwantitajiet kbar ta' caffeine qabel il-ħlas, għandhom jiġu mkejla l-konċentrazzjonijiet fil-linja bażi ta' caffeine fil-plażma qabel jinbeda t-trattament b' caffeine citrate (ara sezzjoni 4.4).

Fertilità

Effetti fuq il-hila riproduttiva osservati fl-annimali mhumiex rilevanti għall-indikazzjoni tiegħu fit-trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-farmakologija u t-tossikologija magħrufa ta' caffeine u methylxanthines ohra jgħaddu r-reazzjonijiet avversi probabbli ta' caffeine citrate. Effetti deskritti jinkludu stimulazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) bħal konvulżjoni, irritabilità, aġitazzjoni u nervożiżmu, effetti kardijaċi bħal takikardija, aritmija, pressjoni għolja u żjieda fil-volum ta' demm ippumpjat minn ventriklju wiehed, disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni bħal iperglicemija. Dawn l-effetti huma relatati mad-doża u jistgħu jinħtieġu kejl tal-livelli fil-plażma u tnaqqis fid-doża.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti fil-letteratura ppublikata fuq perijodu qasir u twil u miksuba minn studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni li jistgħu jkunu assoċjati ma' caffeine citrate huma mniżżla taht skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u Terminu Ppreferut (MedDRA).

Il-frekwenza hija definita bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni Avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Sepsi	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperglicemija	Komuni
	Ipoglicemija, nuqqas ta' tkabbir, intolleranza għall-ikel	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Konvulżjoni	Mhux komuni
	Irritabilità, nervożiżmu, aġitazzjoni, ħsara fil-moħħ	Mhux magħrufa
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Telf tas-smiġh	Mhux magħrufa
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Komuni
	Arritmija	Mhux komuni
	Żjieda fit-tfiġh tal-ventriklju tax-xellug u	Mhux magħrufa

	żjieda fil-volum ta' demm ippumpjat minn ventriklu wiehed	
Disturbi gastro-intestinali	Regurġitazzjoni, <i>gastric aspirate</i> miżjud, enterokolite nekrotika	Mhux magħrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Flebite fis-sit tal-infużjoni, infjammazzjoni fis-sit tal-infużjoni	Komuni
Investigazzjonijiet	Żjieda fl-awrina, żjieda ta' sodium u calcium fl-awrina, tnaqqis fl-emoglobina, thyroxine imnaqqas	Mhux magħrufa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Enterokolite nekrotika hija kawża komuni ta' morbidità u mortalità fi trabi tat-twelid prematuri. Hemm rapporti ta' possibbiltà ta' assoċjazzjoni bejn l-użu ta' methylxanthines u l-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika. Madankollu, relazzjoni kawżali bejn l-użu ta' caffeine jew methylxanthine oħra u enterokolite nekrotika ma ġietx stabbilita.

Fi studju double-blind ikkontrollat bil-placebo ta' caffeine citrate f'85 tarbija li twieldu qabel iż-żmien (ara sezzjoni 5.1), enterokolite nekrotika kienet iddijanostikata fil-faži mgħammda tal-istudju f'żewġ trabi fuq trattament attiv u f'tarbija fuq il-placebo, u fi tliet trabi fuq caffeine waqt il-faži *open-label* tal-istudju. Tlieta mit-trabi li żviluppaw enterokolite nekrotika waqt l-istudju mietu. Studju kbir u *multicentre* (n=2006) li nvestiga ir-riżultat fit-tul ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien ittrattati b'caffeine citrate (ara sezzjoni 5.1) ma weriex żjieda fil-frekwenza ta' enterokolite nekrotika fil-grupp ta' caffeine meta mqabbel mal-placebo. Bħal ma' f'kull tarbija li twieldet qabel iż-żmien, dawk ittrattati b'caffeine citrate għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni għall-iżvilupp ta' enterokolite nekrotika (ara sezzjoni 4.4).

Kienu osservati ħsara fil-moħħ, konvulżjoni u telf tas-smiġħ, iżda dawn kienu aktar frekwenti fil-grupp tal-placebo.

Waqt kura fit-tul caffeine jista' jissopprimi s-sintesi ta' erythropoietin u b'hekk inaqas il-koncentrazzjoni tal-emoglobina.

Tnaqqis temporanju ta' thyroxine (T4) kien irregiŕtrat fi trabi fil-bidu tat-terapija iżda dan mhux sostnut b'terapija kontinwa.

Evidenza disponibbli ma tindika l-ebda reazzjonijiet avversi fit-tul ta' terapija b'caffeine fi trabi tat-twelid rigward riżultat ta' żvilupp newrali, nuqqas ta' tkabbir jew fuq is-sistemi kardjovaskulari, gastrointestinali jew endokrinali. Caffeine ma jidherx li jaggrava ipoxja ċerebrali jew li jaggrava xi ħsara li tirriżulta, għalkemm il-possibbiltà ma tistax tiġi eskluża.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Fi studju dwar is-sigurtà li twettaq wara l-awtorizzazzjoni fuq 506 trabi prematuri ttrattati b'caffeine citrate, *data* dwar is-sigurtà kienet miġbura dwar 31 tarbija prematura ħafna b'indeboliment renali/epatiku. Reazzjonijiet avversi dehru li huma aktar frekwenti f'dan is-sottogrupp b'indeboliment tal-organi milli fi trabi osservati oħra mingħajr indeboliment tal-organi. L-aktar irrappurtati kienu disturbi fil-qalb (takikardija, inkluż każ wiehed ta' aritmija).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Wara doża eċċessiva, l-livelli ta' caffeine fil-plażma ippublikati varjaw minn madwar 50 mg/l sa 350 mg/l.

Sintomi

Sinjali u sintomi rrapportati fil-letteratura wara doża eċċessiva ta' caffeine fi trabi li twieldu qabel iż-żmien kienu jinkludu iperglicemija, ipokalmija, roghda hafifa fl-estrematajiet, aġitazzjoni, ipertonija, opisthotonus, movimenti toniċi kloniċi, aċċessjonijiet, takiapneja, takikardija, rimettar, irritazzjoni gastrika, emorragija gastro-intestinali, deni, nervożiżmu, żjieda tal-urea fid-demm u żjieda fl-għadd ta' ċeulli bojod tad-demm, movimenti tax-xedaq u tax-xufftejn bla raġuni. Kien irrapportat każ wieħed ta' doża eċċessiva b'caffeine ikkumplikat bl-iżvilupp ta' emorragija intraventriculari u sequelae newroloġiċi fit-tul. Ma kienet irrapportata l-ebda mewt assoċjata ma' doża eċċessiva ta' caffeine fi trabi li twieldu qabel iż-żmien.

Ġestjoni

Trattament ta' doża eċċessiva ta' caffeine huwa primarjament sintomatiku u ta' appoġġ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' potassium u glucose għandhom jiġu monitorati u ipokalmija u iperglicemija għandhom jiġu kkoreġuti. Il-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-plażma intwerew li jonqsu wara trasfużjoni ta' tiddil. Konvulżjonijiet jistgħu jiġu ttrattati b'għoti fil-vini ta' sustanzi kontra l-konvulżjonijiet (diazepam jew barbiturate bħal pentobarbital sodium jew phenobarbital).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoanalettiċi, derivati ta' xanthine, Kodiċi ATC: N06BC01

Mekkanizmu ta' azzjoni

Caffeine huwa strutturalment relatat mal-methylxanthines theophylline u theobromine. Hafna mill-effetti tiegħu kienu attribbwati għall-antagoniżmu tar-riċetturi adenosine, iż-żewġ sottotipi A₁ u A_{2A}, li ntwerew f'analizi ta' twaħħil mar-riċetturi u osservati f'konċentrazzjonijiet ta' madwar dawg li ntlahqu b'mod terapewtiku f'din l-indikazzjoni.

Effetti farmakodinamiċi

L-azzjoni prinċipali ta' caffeine huwa bħala stimulant tas-CNS. Dan huwa l-baži tal-effett ta' caffeine fl-apneja tal-prematurità, u għal dan kienu proposti bosta mekkaniżmi għall-azzjonijiet tiegħu inkluż: (1) stimolazzjoni taċ-ċentru respiratorju, (2) żjieda fil-ventilazzjoni ta' kull minuta, (3) tnaqqis fil-limitu għal iperkapnija, (4) żjieda fir-rispons għal iperkapnija, (5) żjieda fit-ton tal-muskoli skelettriċi, (6) tnaqqis fl-għejja tad-dijaframma, (7) żjieda fir-rata metabolika, u (8) żjieda fil-konsum tal-ossiġnu.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja klinika ta' caffeine citrate kienet stmata fi studju multicentre, randomised u double-blind li qabbel caffeine citrate ma' placebo f'85 tarbija li twieldu qabel iż-żmien (età ta' ġestazzjoni ta' 28 sa <33 ġimgħa) b'apneja tal-prematurità. It-trabi rċevew doża għolja tal-bidu ta' 20 mg/kg caffeine citrate fil-vini.

Wara doża ta' manteniment ta' kuljum ta' 5 mg/kg caffeine citrate ingħatat fil-vini jew mill-ħalq (permezz ta' tubu tal-ikel) sa 10-12-il ġurnata. Jekk l-apneja baqgħet bla ma ġiet ikkontrollata l-protokoll ippermetta li t-trabi jiġu "salvati" bi trattament open-label ta' caffeine citrate. F'dan il-każ, it-trabi rċevew it-tieni doża għolja tal-bidu ta' 20 mg/kg caffeine citrate wara ġurnata ta' trattament 1 u qabel ġurnata ta' trattament 8.

Kien hemm aktar ġranet mingħajr l-ebda apneja taħt trattament b'caffeine citrate (3.0 ijiem, kontra 1.2 ijiem għall-placebo; $p=0.005$); barra dan, kien hemm persentaġġ oġhla ta' pazjenti bl-ebda apneja għal ≥ 8 ijiem (caffeine 22 % kontra placebo 0 %).

Studju reċenti kbir ikkontrollat bil-placebo u multicentre ($n=2006$) investiga r-risultati fuq perijodu qasir u fit-tul (18-il-xahar - 21 xahar) ta' trabi prematuri ttrattati b'caffeine citrate. Trabi li ntgħażlu b'mod każwali għal caffeine citrate, irċievew doża għolja tal-bidu fil-vini ta' 20 mg/kg, segwita minn doża tal-manteniment ta' kuljum ta' 5 mg/kg. Jekk l-apneji jippersistu, id-doża tal-manteniment ta' kuljum tista' tiżdied sa massimu ta' 10 mg/kg ta' caffeine citrate. Id-doži tal-manteniment kienu aġġustati kull ġimgħa għal tibdil fil-piż tal-ġisem u jistgħu jingħataw mill-ħalq ġaladarba tarbija tkun ittollerat l-ġhoti tal-ikel permezz ta' tubu tal-ikel. Terapija b'caffeine naqqset ir-rata ta' displasja bronkopulmonari [odds ratio (95 %CI) 0.63 (0.52 sa 0.76)] u tejbet ir-rata ta' sopravivenza mingħajr diżabilità fl-iżvilupp newrali [odds ratio (95 %CI) 0.77 (0.64 sa 0.93)].

Id-daqs u d-direzzjoni tal-effett ta' caffeine fuq il-mewt u d-diżabilità kienu differenti skont il-grad ta' appoġġ respiratorju li t-trabi kellhom b'zonn fir-randomisation, u dan jindika aktar benefiċċju għat-trabi li kienu appoġġati [odds ratio (95 %CI) għall-mewt u diżabilità, ara t-tabella taħt].

Mewt jew diżabilità skont is-sottogrupp ta' appoġġ respiratorju mad-dhul fl-istudju

Sottogruppi	Odds ratio (95 % CI)
L-ebda appoġġ	1.32 (0.81 sa 2.14)
Appoġġ mhux invażiv	0.73 (0.52 sa 1.03)
Tubu endotrakejali	0.73 (0.57 sa 0.94)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Caffeine citrate jiddiżintegra faċilment f'soluzzjoni milwiema. Il-parti ta' citrate tiġi metabolizzata malajr wara l-infużjoni jew l-ingestjoni.

Assorbiment

Il-bidu tal-azzjoni ta' caffeine minn caffeine citrate huwa fi żmien minuti mill-bidu tal-infużjoni. Wara ġhoti orali ta' 10 mg ta' bażi ta' caffeine/kg ta' piż tal-ġisem lil trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien, il-konċentrazzjoni massima ta' caffeine fil-plażma (C_{max}) varjat minn 6 sa 10 mg/l u l-ħin medju sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni massima (t_{max}) varjat minn 30 minuta sa sagħtejn. Il-vastità ta' assorbiment mhux affettwata minn ħalib tat-trab iżda t_{max} tista' tiġi mtawwla.

Distribuzzjoni

Caffeine huwa distribwit malajr ġewwa l-moħħ wara l-ġhoti ta' caffeine citrate. Il-konċentrazzjonijiet ta' caffeine fil-fluwidu ċerebrospinali ta' trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien iqarreb il-livelli fil-plażma tagħhom. Il-volum medju ta' distribuzzjoni (V_d) ta' caffeine fit-trabi (0.8-0.9 l/kg) huwa kemmxejn oġhla minn dak fl-adulti (0.6 L/kg). Tagħrif dwar it-twaħħil mal-proteini fil-plażma mhux disponibbli għal trabi tat-twelid jew għal trabi. Fl-adulti, il-medja tat-twaħħil mal-proteini fil-plażma *in vitro* hija rrapportata li hija madwar 36 %.

Caffeine jgħaddi malajr mill-plaċenta għal ġewwa ċ-ċirkolazzjoni tal-fetu u jiġi mneħhi fil-ħalib tas-sider.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' caffeina fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien huwa limitat hafna minħabba s-sistemi immaturi tal-enzimi epatici tagħhom u l-biċċa l-kbira tas-sustanza attiva hija eliminata fl-awrina. F'individwi akbar iċ-ċitokromju epatiku P450 1A2 (CYP1A2) huwa involut fil-bijotrasformazzjoni ta' caffeina.

Inter-konversjoni bejn caffeina u theophylline kienet irrapportata fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien; livelli ta' caffeina huma madwar 25 % tal-livelli ta' theophylline wara l-ġhoti ta' theophylline u madwar 3-8 % ta' caffeina mogħti huwa mistenni li jinbidel f'theophylline.

Eliminazzjoni

Fi trabi żgħar, l-eliminazzjoni ta' caffeina hija hafna aktar bl-mod minn dik fl-adulti minħabba funzjoni epatika u/jew renali immatura. Fi trabi tat-twelid, it-tneħħija ta' caffeina hija kważi kompletament permazz ta' tneħħija renali. Il-*half-life* ($t_{1/2}$) medja u l-frazzjoni mneħħija mhux mibdula fl-awrina (A_e) ta' caffeina fit-trabi hija relata b'mod invers ma' l-età ta' ġestazzjoni / postmenstrwali. Fi trabi tat-twelid, $t_{1/2}$ hija madwar 3-4 ijiem u A_e hija madwar 86 % (fi żmien 6 ijiem). Ma' l-età ta' 9 xhur, il-metaboliżmu ta' caffeina huwa madwar dak li jidher fl-adulti ($t_{1/2} = 5$ sigħat u $A_e = 1$ %).

Ma sarux studji li eżaminaw il-farmakokinetika ta' caffeina fi trabi tat-twelid b'insuffiċjenza epatika jew renali.

Fil-preżenza ta' indeboliment renali sinifikanti, jekk jiġi kkunsidrat il-potenzjal miżjud għall-akkumulazzjoni, hija meħtieġa doża ta' manteniment ta' kuljum imnaqqa u d-doži għandhom jiġu ggwidati mill-kejl ta' caffeina fid-dem. Fi trabi tat-twelid prematuri b'epatite kolestatika *half-life* ta' eliminazzjoni ta' caffeina mtawwla b'żjieda fil-livelli fil-plażma 'l fuq mil-limitu normali ta' varjazzjoni instabet li tissuġġerixxi attenzjoni partikolari fid-dożaġġ ta' dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti ta' caffeina ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Madankollu, f'doži għolja kienu kkawżati konvulzjonijiet f'annimali gerriema. F'doži terapewtiċi kienu kkawżati xi bidliet fl-imġieba f'firien tat-twelid, wisq probabbli bħala konsegwenza ta' zieda fl-espressjoni tar-riċettur ta' adenosine li ppersistiet meta saru adulti. Caffeina intwera li m'għandux riskju mutaġeniku u onkoġeniku. Il-potenzjal u l-effett teratoġeniku fuq il-hila riproduttiva osservata fl-annimali mhux rilevanti għall-indikazzjoni tiegħu fil-popolazzjoni ta' trabi li twieldu qabel iż-żmien.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet.

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata flimkien, fl-istess pajp għal ġewwa l-vini ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

2 Sentejn

Wara li tinfetaħ l-ampulla, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament.

Il-kompatibilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 25°C. Mill-aspett mikrobijoloġiku, meta jingħata flimkien ma' soluzzjonijiet għall-infuzjoni l-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament wara dilwazzjoni permezz ta' teknika asettika.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ampulla ta' 1 ml magħmula minn ħġieġ ċar tat-tip I ikkodifikata b'2 ċrieki blu. Daqs tal-pakkett ta' 50 ampulla.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Perezzi li ma fihx preservattivi, teknika asettika għandha tiġi osservata bir-reqqa waqt l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali.

Gencebok għandu jiġi spezzjonat viżwalment għall-frac jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Ampulli li għandhom soluzzjoni li bidlet il-kulur jew frac li jidher għandhom jintremew.

Gencebok jista' jintuża mingħajr dilwazzjoni jew jista' jiġi dilwit f' soluzzjonijiet sterili għall-infuzjoni bħal glucose 50 mg/ml (5%) jew sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) jew calcium gluconate 100 mg/ml (10%) hekk kif jinġibed mill-ampulla.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur. Soluzzjonijiet parenterali mhux dilwiti u dilwiti għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frac jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża jekk ikun hemm bidla fil-kulur jew ikun fiha xi frac.

Għall-użu ta' darba biss. Kull porzjon li ma jkunx intuzaw li jibqa' fl-ampulla għandu jintrema. Porzjonijiet li ma jkunux intuzaw m'għandhomx jinżammu għall-għoti aktar il-quddiem.

L-ebda ħtiġijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1465/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Awissu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali dwar il-kliem finali ta' kard adattata biex tintwera fit-taqsimiet tat-trattament intensiv għal trabi tat-twelid. Il-kard għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin u trid tkun ipprovduta fit-taqsimiet kollha tat-trattament intensiv għal trabi tat-twelid fejn il-prodott mediċinali x'aktarx li jkun ser jintuża malli jibda jinbiegħ il-prodott mediċinali:

- Li Gencebok hu għat-trattament ta' apnea primarja
- Li t-trattament b'Gencebok irid ikun ipprovdut f'taqsimha tat-trattament intensiv għal trabi tat-twelid u jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib b'esperjenza fit-trattament intensiv ta' trabi tat-twelid
- Dettalji tad-dożaġġi *loading* u tal-manteniment u li l-kaffeina tista' takkumula fi trabi tat-twelid prematuri minhabba l-*half-life* twila tagħha.
- Li d-doża tal-kaffeina espressa bħala bażi tal-kaffeina hi nofs id-doża tal-kaffeina espressa bħala kaffeine citrate (10 mg ta' kaffeine citrate hu ekwivalenti għal 5 mg ta' bażi tal-kaffeina) u li r-riċetti għall-medicina għandhom jindikaw b'mod ċar li kaffeine citrate ser jingħata.
- Li Gencebok fih 10 mg kaffeine citrate, ekwivalenti għal 5 mg ta' bażi tal-kaffeina u li għandu jingħata skont l-iskema tad-dożaġġ li ġejja:

	Doża ta' kaffeine citrate (Volum)	Doża ta' kaffeine citrate (mg/kg ta' piz tal-ġisem)	Rotta	Frekwenza
Doża għolja tal-bidu	2.0 ml/kg ta' piz tal-ġisem	20 mg/kg ta' piz tal-ġisem	Infużjoni fil-vini (fuq medda ta' 30 minuta)	Darba
Doża ta' manteniment*	0.5 ml/kg ta' piz tal-ġisem	5 mg/kg ta' piz tal-ġisem	Infużjoni fil-vini (fuq medda ta' 10 minuti) jew permezz ta' għoti orali	Kull 24 siegħa*

* Tinbeda 24 siegħa wara d-doża għolja tal-bidu

-
- Li l-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatament wara li tinfetaħ l-ampulla u li l-porzjonijiet mhux użati li jibqa' fl-ampulla għandhom jintremew
- Li l-livelli fil-plażma fil-linja bażi jista' jkollhom bżonn jitkejlu minhabba żjieda fir-riskju ta' tossiċità jekk
 - o It-tarbija tat-twelid qabel kienet ittrattata b'theophylline
 - o L-omm kienet tieħu ammonti kbar ta' kaffeina qabel il-ħlas jew it-treddiġ
- Li l-kaffeina u theophylline m'għandhomx jintużaw fl-istess hin
- Li jekk il-kaffeina u doxapram jintużaw fl-istess hin, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib
- Li monitoraġġ addizzjonali għall-kaffeina fil-plażma u aġġustament fid-dożaġġ jistgħu jkunu meħtieġa f'sitwazzjonijiet ta' riskju, bħal fil-każ ta' trabi li jitwieldu qabel iż-żmien:
 - o B'epatite kolestatika
 - o B'indeboliment sinifikanti tal-kliewi
 - o B'disturbi ta' attackki ta' puplesija
 - o B'mard kardijaku
 - o ta' inqas minn 28 ġimġha tqala u/jew piż tal-ġisem ta' <1000g partikularment meta t-tarbija tkun qed tircievi nutrizzjoni parenterali
 - o bl-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali magħrufa li jinterferixxu mal-metaboliżmu tal-kaffeina
- Li disturbi kardijaċi (li jinkludu arritmiji) jistgħu jinholqu fi trabi tat-twelid b'mard kardijaku li kien jeżisti minn qabel

- Li r-reazzjonijiet avversi ssuspettati kollha għandhom ikunu rrapportati b'konformità mal-htigijiet nazzjonali tar-rappurtagg
- B'mod partikulari, jekk konvulzjonijiet, puplesiji, enterokolite nekrotizzanti, sintomi u sinjali ta' effetti meta tieqaf tiehu l-kaffeina, tnaqqis medikament anormali fiż-żjieda fil-piż tat-tarbija jew interazzjonijiet ma' medicini oħrajn huma ssuspettati bhala li huma assoċjati mal-użu ta' caffeine citrate, dawn għandhom jiġu rrapportati lil <ikteb l-isem u l-indirizz lokali ta' Gennisium Pharma>

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Gencebok 10 mg/ml soluzzjoni għall-infużjoni
caffeine citrate
(ekwivalenti għal 5 mg/ml ta' caffeine bħala bażi)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ampulla ta' 1 ml fiha 10 mg ta' caffeine citrate (ekwivalenti għal 5 mg ta' caffeine bħala bażi).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Citric acid monohydrate, sodium citrate, ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
50 ampulla

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini
Użu orali
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Uża immedjatament wara l-ftuħ jew id-dilwizzjoni.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi kull soluzzjoni mhux użata.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1465/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-AMPULLA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Gencebok 10 mg/ml infużjoni
caffeine citrate
(ekwivalenti għal 5 mg/ml ta' caffeine bħala bazi)
Użu IV/orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/1 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: informazzjoni għall-utent
Gencebok 10 mg/ml soluzzjoni għall-infużjoni
caffeine citrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-trattament b'din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għat-tarbija tat-twelid tiegħek.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tat-tarbija tiegħek.
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek ikollha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Gencebok u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel it-tarbija tiegħek tingħata Gencebok
3. Kif għandek tuża Gencebok
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Gencebok
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Gencebok u għalxiex jintuża

Gencebok fih is-sustanza attiva caffeine citrate, li huwa stimulant tas-sistema nervuża ċentrali, u jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha methylxanthines.

Gencebok jintuża fit-trattament ta' interruzzjoni fit-tehid tan-nifs fi trabi prematuri (apneja primarja ta' trabi tat-twelid prematuri).

Dawn il-perijodi qosra meta t-trabi prematuri jieqfu jieħdu n-nifs isehħu għax iċ-ċentri tat-tehid tan-nifs tat-tarbija ma jkunux żviluppaw kompletament.

Din il-medicina gie muri li tnaqqas in-numru ta' episodji ta' interruzzjoni fin-nifs fi trabi tat-twelid prematuri.

2. X'għandek tkun taf qabel it-tarbija tiegħek tingħata Gencebok

Tużax Gencebok:

- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek hija allergika għal caffeine citrate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek qabel it-tarbija tat-twelid tiegħek tingħata Gencebok.

Qabel ma tibda trattament għall-apneja tal-prematurità b'Gencebok kawżi oħra ta' apneja għandhom jiġu esklużi jew ittrattati kif jixraq mit-tabib tat-tarbija tiegħek.

Gencebok għandu jintuża b'attenzjoni. Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek:

- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek issofri minn aċċessjonijiet
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek issofri minn xi mard tal-qalb

- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek għandha problemi tal-kliewi jew tal-fwied
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek ittella' b'mod frekwenti
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek tipproduci aktar awrina mis-soltu
- Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek għandha żjieda fil-piż jew tehid tal-ikel imnaqqas
- Jekk int (l-omm) ħadt caffeine qabel il-ħlas

Mediċini oħra u Gencebok

Għid lit-tabib tat-tarbija tiegħek jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek qiegħda tieħu, ħadet dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek kienet ittrattata qabel b'theophylline.

Tużax il-mediċini li ġejjin waqt trattament b'Gencebok mingħajr ma tkellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek. It-tabib għandu mnejn ikollu bżonn jaġġusta d-doża jew ibiddel xi waħda mill-mediċini għal xi mediċina oħra:

- theophylline (jintuża biex jittratta diffikultajiet fit-tehid tan-nifs)
- doxapram (jintuża biex jittratta diffikultajiet fit-tehid tan-nifs)
- cimetidine (jintuża biex jittratta mard tal-istonku)
- ketoconazole (jintuża biex jittratta infezzjonijiet mill-fungu)
- phenobarbital (jintuża biex jittratta l-epilessija)
- phenytoin (jintuża biex jittratta l-epilessija)

Din il-mediċina tista' żżid ir-riskju ta' mard intestinali serju b'purgar bid-demmm (enterokolite nekrotika) meta tingħata ma' mediċini li jintużaw għat-trattament ta' mard tal-istonku (bħal imblokkaturi antistamini tar-riċetturi H2 jew inibituri tal-pompi tal-protoni li jnaqqsu t-tnixxija ta' aċidu gastriku).

Tqala u treddigh

Jekk int (l-omm) qed tredda' waqt li t-tarbija tiegħek qed tiġi ttrattata b'Gencebok, m'għandekx tixrob kafe jew tieħu xi prodott ieħor b'ħafna caffeine għax caffeine jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Gencebok fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, i.e. essenzjalment 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tuża Gencebok

Gencebok għandu jintuża biss f'taqsimha ta' trattament intensiv ta' trabi tat-twelid fejn hemm disponibbli faċilitajiet xierqa għas-sorveljanza u l-monitoraġġ tal-pazjent. It-trattament għandu jinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament intensiv ta' trabi tat-twelid.

Doża

It-tabib tat-tarbija tiegħek se jippreskrivi l-ammont xieraq ta' Gencebok ibbażat fuq il-piż tat-tarbija tiegħek.

Id-doża tal-bidu hija 20 mg kull kg ta' piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 2 ml kull kg ta' piż tal-ġisem).

Id-doża ta' manteniment hija 5 mg kull kg ta' piż tal-ġisem (ekwivalenti għal 0.5 ml kull kg ta' piż tal-ġisem) kull 24 siegħa.

Rotta u metodu ta' kif għandu jingħata

Gencebok se jiġi nfuż permezz ta' infużjoni kkontrollata fil-vini, permezz ta' pompa tal-infużjoni b'siringa jew xi strument ieħor għall-infużjoni mkejla. Dan il-metodu huwa magħruf bħala "dripp". Xi wħud mid-dożi (dożi ta' manteniment) jistgħu jingħataw mill-ħalq.

Għandu mnejn ikun meħtieġ li t-tabib tat-tarbija tiegħek jiddeċiedi li jiċċekkja l-livelli ta' caffeine permezz ta' test tad-demem kull tant żmien tul it-trattament biex tkun evitata tossicità.

Tul tat-trattament

It-tabib tat-tarbija tiegħek se jiddeċiedi it-tul ta' żmien eżatt li t-tarbija tat-twelid tiegħek għandha tkompli t-terapija b'Gencebok. Jekk it-tarbija tiegħek ikollha minn 5 sa 7 ijiem mingħajr attackki ta' apnea, it-tabib ser iwaqqaf it-trattament.

Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek tirċievi Gencebok aktar milli suppost

It-tarbija tat-twelid tiegħek jista' jkollha esperjenza ta' deni, tehid tan-nifs rapidu (takiapneja), nervożiżmu, tregħid tal-muskoli, rimettar, livelli għolja ta' zokkor fid-demem, (iperglicemija), livelli baxxi ta' potassium fid-demem (ipokalimja), livelli għoja fid-demem ta' ċertu kimiċi (ureja), numru elevat ta' ċertu ċelluli (lewkoċiti) fid-demem u aċċessjonijiet jekk tirċievi aktar caffeine citrate minn dak meħtieġ, F'każ li jseħħ dan, trattament b'Gencebok għandu jitwaqqaf immedjatament u t-tabib tat-tarbija tiegħek għandu jindirizza d-doża eċċessiva.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tat-tarbija tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Madankollu, huwa diffiċli li tiddistingwi dawn minn komplikazzjonijiet frekwenti li jseħħu fi trabi prematuri u minn komplikazzjonijiet ikkawżati mill-marda.

Waqt trattament b'Gencebok, t-tarbija tat-twelid tiegħek jista' jkollha esperjenza ta' xi wħud mir-reazzjonijiet li ġejjin:

Effetti sekondarji serji

Effetti sekondarji fejn il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli

- marda serja tal-imsaren b'demm fl-ippurgar (enterokolite nekrotika)

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin ukoll jistgħu jiġu kkunsidrati serji mit-tabib tat-tarbija tiegħek fil-kuntast tal-valutazzjoni klinika globali.

Effetti sekondarji oħra

Effetti sekondarji rrapportati b'mod **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- reazzjonijiet lokali ta' infjammazzjoni fil-post tal-injezzjoni
- disturbi fil-qalb bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija)
- bidliet fil-livell ta' zokkor fid-demem jew fis-serum (iperglicemija)

Effetti sekondarji rrapportati b'mod **mħux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- stimolazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali bħal konvulzjoni
- disturbi fil-qalb bħal taħbit irregolari tal-qalb (aritmija)

Effetti sekondarji rrapportati b'mod **rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

- reazzjonijiet allergiċi

Effetti sekondarji fejn il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli- infezzjoni fid-demmm (sepsi)

- bidla fiz-zokkor fid-demmm jew fis-serum (ipoglicemija), nuqqas ta' tkabbir, intolleranza għall-ikel
- stimolazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali bħal irritabilità, nervi u aġitazzjoni; ħsara fil-moħħ
- nuqqas ta' smiġħ
- rigurġitazzjoni, żjieda fl-aspirazzjoni mill-istonku
- żjieda fl-awrina, żjieda ta' ċertu komponenti fl-awrina (sodium u calcium)
- bidliet fit-testijiet tad-demmm (tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina wara trattament fit-tul u tnaqqis fl-ormon tat-tirojde fil-bidu tat-trattament)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tarbija tat-twelid tiegħek ikollha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tat-tarbija tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji, tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Gencebok

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

L-ampulli ta' kull soluzzjoni parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak qabel l-għoti.

Wara li jinfethu l-ampulli, il-prodott medicinali għandu jintuża' minnufih.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Gencebok

Is-sustanza attiva hi caffeina citrate.

Kull ml fih 10 mg caffeina citrate (ekwivalenti għal 5 mg/ml ta' caffeina bħala bażi).

Kull ampulla ta' 1 ml fiha 10 mg caffeina citrate (ekwivalenti għal 5 mg ta' bażi ta' kaffeina).

Is-sustanzi l-oħra huma citric acid, sodium citrate u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Gencebok u l-kontenut tal-pakkett

Gencebok huwa soluzzjoni għall-infużjoni.

Gencebok huwa soluzzjoni ċara, bla kulur, disponibbli f'ampulli tal-ħġiegħ, ikkodifikata b'2 ċrieki blu.

Kull kartuna fiha 50 ampulla.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Gennisium Pharma

Faculté Cochin – Paris Biotech Santé

24 rue du Faubourg St Jacques

75014 Parigi - Franza

Manifattur (Hruġ tal-lott)

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

Għal kull taġrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Polska

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini
<http://www.ema.europa.eu/>

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa:
Għal informazzjoni dettaljati irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott meħmuż ta' Gencebok.