

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gencebok 10 mg/mL solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient 10 mg de citrate de caféine (équivalent à 5 mg de caféine).

Une ampoule de 1 mL contient 10 mg de citrate de caféine (équivalent à 5 mg de caféine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution aqueuse, claire et incolore, avec un pH de 4,8 et une osmolalité de 65 à 95 mOsm/kg.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'apnée primaire du nouveau-né prématuré.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le citrate de caféine devra être instauré sous la surveillance d'un médecin spécialisé en soins intensifs néonataux. Le traitement ne devra être administré que dans une unité de soins intensifs néonataux disposant du matériel adapté pour la surveillance et le contrôle des patients.

#### Posologie

Le schéma posologique recommandé chez les enfants n'ayant pas été précédemment traités est une dose de charge de citrate de caféine de 20 mg par kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse lente de 30 minutes, au moyen d'une pompe et seringue pour perfusion ou d'un autre dispositif de perfusion avec doseur.

Après 24 heures, des doses d'entretien de 5 mg par kg de poids corporel peuvent être administrées en perfusion intraveineuse lente de 10 minutes toutes les 24 heures.

Il est également possible d'administrer toutes les 24 heures des doses d'entretien de 5 mg par kg de poids corporel par voie orale, par ex. au moyen d'une sonde nasogastrique.

Les doses de charge de citrate de caféine et les doses d'entretien recommandées sont indiquées dans le tableau suivant ainsi que les volumes injectés correspondant aux doses administrées exprimées en citrate de caféine.

La dose exprimée en caféine base correspond à la moitié de la dose exprimée en citrate de caféine (10 mg de citrate de caféine équivalent à 5 mg de caféine base).

	Dose de citrate de caféine (volume)	Dose de citrate de caféine (mg/kg de poids corporel)	Voie d'administration	Fréquence
Dose de charge	2,0 mL/kg de poids corporel	20 mg/ kg de poids corporel	Perfusion intraveineuse (de 30 minutes)	Une fois
Dose d'entretien*	0,5 mL/kg de poids corporel	5 mg/ kg de poids corporel	Perfusion intraveineuse (de 10 minutes) ou administration par voie	Toutes les 24 heures*

			orale	
--	--	--	-------	--

\* En débutant 24 heures après la dose de charge

Chez les nouveau-nés prématurés présentant une réponse clinique insuffisante après la dose de charge recommandée, il est possible d'administrer, 24 heures plus tard, une seconde dose de charge de 10 à 20 mg/kg maximum.

Des doses d'entretien supérieures soit 10 mg/kg de poids corporel pourront être envisagées en cas de réponse insuffisante ; il faudra alors tenir compte de la possibilité d'accumulation de la caféine liée à sa longue demi-vie chez les nouveau-nés prématurés et du fait que la capacité à métaboliser la caféine augmente progressivement avec l'âge post-menstruel (voir rubrique 5.2). En cas de nécessité clinique, les concentrations plasmatiques de caféine devront être surveillées. Il pourra être nécessaire de reconsidérer le diagnostic d'apnée du prématuré en cas de réponse inadaptée du patient à une seconde dose de charge ou à une dose d'entretien de 10 mg/kg/jour (voir rubrique 4.4.).

#### *Ajustements posologiques et surveillance*

Il pourra être nécessaire de surveiller les taux plasmatiques de caféine périodiquement au cours du traitement en cas de réponse clinique insuffisante ou de survenue de signes de toxicité.

De plus, il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie, après avis médical, en cas de surveillance systématique des concentrations plasmatiques de caféine dans des situations à risque telles que :

- très grands prématurés (nés avant 28 semaines de gestation et/ou poids corporel < 1000 g) notamment en cas alimentation parentérale
- nouveau-nés souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.4 et 5.2)
- nouveau-nés souffrant de troubles épileptiques
- nouveau-nés présentant une cardiopathie connue avec manifestations cliniques
- nouveau-nés traités simultanément par des médicaments modifiant le métabolisme de la caféine (voir rubrique 4.5)
- nouveau-nés allaités par des mères consommant de la caféine.

Il est recommandé de mesurer les concentrations initiales de caféine chez :

- les nouveau-nés dont la mère a pu consommer de grandes quantités de caféine avant l'accouchement (voir rubrique 4.4)
- les nouveau-nés ayant reçu précédemment de la théophylline métabolisée en caféine.

La demi-vie de la caféine est prolongée chez les prématurés. Il existe donc un risque d'accumulation, pouvant nécessiter une surveillance des enfants traités pendant une période prolongée (voir rubrique 5.2).

Dans le cadre de cette surveillance, les prélèvements sanguins devront être effectués juste avant la dose suivante en cas d'échec thérapeutique et 2 à 4 heures après la dernière dose en cas de suspicion de toxicité.

Aucune marge thérapeutique de caféinémie n'a pu être déterminée dans la littérature ; cependant des études ont montré un bénéfice clinique pour des caféinémies comprises entre 8 et 30 mg/l et ; de plus, aucun problème de sécurité d'emploi n'a été observé pour des taux plasmatiques inférieurs à 50 mg/l.

#### *Durée du traitement*

La durée optimale du traitement n'a pas été établie. Dans une grande étude multicentrique récente chez des nouveau-nés prématurés, une durée moyenne de 37 jours de traitement a été rapportée.

En pratique clinique, le traitement est généralement poursuivi jusqu'à ce que le nouveau-né ait atteint l'âge gestationnel de 37 semaines d'aménorrhée ; en général, l'apnée du nouveau-né prématuré disparaît alors spontanément. Cependant, la durée du traitement pourra être revue individuellement, selon le jugement clinique et en fonction de la réponse au traitement, de la persistance d'épisodes d'apnée malgré le traitement ou d'autres éléments cliniques. Il est recommandé d'arrêter l'administration du citrate de caféine après une période de 5 ou 7 jours sans épisode d'apnée significatif.

En cas de récurrence d'apnée le traitement par le citrate de caféine peut être repris soit à une dose d'entretien, soit à la moitié de la dose de charge, cela dépend de l'intervalle de temps écoulé entre l'arrêt du citrate de caféine et la récurrence de l'apnée.

Compte tenu de la lente élimination de la caféine dans cette population de patients, il n'est pas nécessaire de diminuer progressivement la dose à l'arrêt du traitement.

Il convient de continuer à surveiller le patient pendant encore environ une semaine en raison du risque de récurrence des épisodes d'apnée après l'arrêt du traitement par le citrate de caféine.

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

Seule une expérience limitée est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale et hépatique. Dans une étude de sécurité post-autorisation, la fréquence des effets indésirables chez un petit nombre de grands prématurés présentant une insuffisance rénale ou hépatique a semblé être supérieure à celle des prématurés ne souffrant pas de l'insuffisance d'un organe (voir rubriques 4.4 et 4.8).

En présence d'une insuffisance rénale, il existe un risque accru d'accumulation. La dose d'entretien journalière de citrate de caféine devra être réduite. Cette dose devra être déterminée en se basant sur les taux plasmatiques de caféine mesurés.

Chez les très grands prématurés, la clairance de la caféine ne dépend pas de la fonction hépatique. Le métabolisme hépatique de la caféine augmente progressivement dans les semaines qui suivent la naissance et, chez les nouveau-nés les plus âgés, une maladie hépatique peut nécessiter une surveillance des taux plasmatiques de caféine et ainsi que des adaptations posologiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Mode d'administration

Le citrate de caféine peut être administré par perfusion intraveineuse et par voie orale. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire, sous-cutanée, intrathécale ou intrapéritonéale.

Par voie intraveineuse, le citrate de caféine devra être administré par perfusion intraveineuse contrôlée, uniquement au moyen d'une pompe avec seringue pour perfusion ou d'un dispositif de perfusion avec doseur. Le citrate de caféine peut être utilisé soit pur, soit dilué dans des solutions stériles pour perfusion telles que du glucose 50 mg/mL (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou du gluconate de calcium 100 mg/mL (10 %) immédiatement après avoir été retiré de l'ampoule (voir rubrique 6.6).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Apnée

L'apnée du nouveau-né prématuré est un diagnostic d'exclusion. Les autres causes d'apnée (par ex. troubles du système nerveux central, pneumopathie primaire, anémie, septicémie, troubles métaboliques, anomalies cardiovasculaires ou apnée obstructive) devront être exclues ou correctement traitées avant l'instauration du traitement par le citrate de caféine. Une absence de réponse au traitement par la caféine (confirmée si besoin par la mesure des concentrations plasmatiques) peut révéler une autre cause d'apnée.

#### Consommation de caféine

Chez les nouveau-nés dont la mère a consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement, la mesure initiale des concentrations plasmatiques de caféine devra être réalisée avant l'instauration du traitement par le citrate de caféine, puisque la caféine traverse facilement le placenta et se retrouve dans la circulation fœtale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

La caféine étant excrétée dans le lait maternel (voir rubrique 5.2), les mères allaitant leur nouveau-né traité par le citrate de caféine ne doivent pas consommer d'aliments ou de boissons contenant de la caféine ou prendre des médicaments à base de caféine (voir rubrique 4.6).

### Théophylline

Chez les nouveau-nés précédemment traités par la théophylline, les caféinémies initiales devront être mesurées avant l'instauration du traitement par le citrate de caféine car les prématurés métabolisent la théophylline en caféine.

### Crises convulsives

La caféine est un stimulant du système nerveux central et des crises d'épilepsie ont été rapportées lors de surdosage par la caféine. Il convient de faire preuve d'une extrême prudence en cas d'utilisation du citrate de caféine chez des nouveau-nés présentant des troubles épileptiques.

### Réactions cardiovasculaires

Des études publiées ont indiqué que la caféine augmentait la fréquence cardiaque, le débit du ventricule gauche et le débit systolique. Le citrate de caféine devra par conséquent être utilisé avec prudence chez les nouveau-nés présentant une maladie cardiovasculaire connue. Il semble que la caféine entraîne des tachyarythmies chez les personnes prédisposées. Chez les nouveau-nés, il s'agit en général d'une simple tachycardie sinusale. Il convient d'administrer le citrate de caféine avec prudence en cas de troubles du rythme inhabituels sur le tracé cardiotocographique (CTG) avant la naissance du nouveau-né.

### Insuffisance rénale et hépatique

Le citrate de caféine devra être administré avec prudence chez les nouveau-nés prématurés présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Dans une étude de sécurité post-autorisation, la fréquence des effets indésirables chez un petit nombre de grands prématurés présentant une insuffisance rénale ou hépatique a semblé être supérieure à celle des prématurés ne souffrant pas de l'insuffisance d'un organe (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Une adaptation posologique, basée sur la surveillance des concentrations plasmatiques de caféine, est requise afin d'éviter toute toxicité dans cette population.

### Entérocolite nécrosante

L'entérocolite nécrosante est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les prématurés. Une association possible entre l'utilisation de méthylxanthines et le développement d'une entérocolite nécrosante a été rapportée. Toutefois, aucune relation de cause à effet entre l'utilisation de caféine ou d'autres méthylxanthines et l'entérocolite nécrosante n'a été établie. Comme pour tous les prématurés, les nouveau-nés traités par le citrate de caféine devront faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes évocateurs d'une entérocolite nécrosante (voir rubrique 4.8).

Le citrate de caféine devra être utilisé avec prudence chez les nouveau-nés souffrant de reflux gastro-œsophagien car ce traitement peut exacerber cette pathologie.

Le citrate de caféine provoque une augmentation généralisée du métabolisme, pouvant entraîner des besoins accrus en énergie et alimentation au cours du traitement.

La diurèse et la perte d'électrolytes induites par le citrate de caféine peuvent nécessiter la correction des déséquilibres des liquides et des électrolytes.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Une interconversion entre la caféine et la théophylline survient chez les nouveau-nés prématurés. Par conséquent, ces deux substances actives ne devront pas être utilisées de façon concomitante.

Le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) est le principal enzyme impliqué dans le métabolisme de la caféine chez l'homme. Par conséquent, la caféine peut potentiellement interagir avec des substances actives qui sont des substrats du CYP1A2, inhibent le CYP1A2 ou induisent le CYP1A2. Cependant, le métabolisme de la caféine chez les prématurés est limité du fait de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques hépatiques.

Bien qu'il n'existe que peu de données sur les interactions de la caféine avec d'autres substances actives chez les prématurés, des doses de citrate de caféine plus faibles peuvent s'avérer nécessaires en cas d'administration concomitante de substances actives connues pour diminuer l'élimination de la caféine chez l'adulte (par ex. cimétidine et kétoconazole) ; des doses de citrate de caféine plus élevées peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de substances actives augmentant l'élimination de la caféine (par ex. phénobarbital et phénytoïne). En cas de doute sur d'éventuelles interactions, les concentrations plasmatiques de caféine devront être mesurées.

La prolifération bactérienne dans l'intestin étant associée au développement d'une entérococolite nécrosoyante, l'administration concomitante de citrate de caféine avec des médicaments inhibant la sécrétion acide gastrique (inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine ou inhibiteurs de la pompe à proton) peut en théorie augmenter le risque d'entérococolite nécrosoyante (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation concomitante de caféine et de doxapram pourrait potentialiser les effets stimulants sur le système cardiorespiratoire et le système nerveux central. Si une utilisation concomitante est indiquée, il conviendra de surveiller étroitement le rythme cardiaque et la pression artérielle.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Des études chez l'animal ont montré que la caféine à fortes doses est embryotoxique et tératogène. Ces effets ne sont pas pertinents au regard de l'utilisation à court terme de la caféine chez les prématurés (voir rubrique 5.3).

##### Allaitement

La caféine est excrétée dans le lait maternel et traverse facilement le placenta pour se retrouver dans la circulation fœtale (voir rubrique 5.2).

Les mères qui allaitent des nouveau-nés traités par le citrate de caféine ne doivent pas consommer d'aliments ou de boissons contenant de la caféine ou prendre des médicaments à base de caféine.

Chez les nouveau-nés dont la mère a consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement, la mesure initiale des concentrations plasmatiques de caféine devra être réalisée avant l'instauration du traitement par le citrate de caféine (voir rubrique 4.4).

##### Fertilité

Les effets sur la performance reproductive observés chez les animaux ne sont pas applicables à l'indication de ce médicament chez les nouveau-nés prématurés (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

La pharmacologie et la toxicologie connues de la caféine et des autres méthylxanthines permettent de prévoir les effets indésirables probables du citrate de caféine. Ces effets comportent une stimulation du

système nerveux central (SNC) telle que convulsions, irritabilité, agitation et énervement, des effets cardiaques tels que tachycardie, arythmie, hypertension et augmentation du débit systolique et des troubles du métabolisme et de la nutrition tels que de l'hyperglycémie. Ces effets sont liés à la dose et peuvent nécessiter une mesure des concentrations plasmatiques ainsi qu'une réduction de la posologie.

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la littérature publiée et obtenus à partir d'une étude de sécurité post-autorisation pouvant être liés au citrate de caféine sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes organes et terme préféré (MedDRA).

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe des systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Septicémie	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie	Fréquent
	Hypoglycémie, retard de croissance staturo-pondérale, intolérance à l'alimentation	Indéterminée
Affections du système nerveux	Convulsions	Peu fréquent
	Irritabilité, énervement, agitation, lésion cérébrale	Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité	Indéterminée
Affections cardiaques	Tachycardie	Fréquent
	Arythmie	Peu fréquent
	Augmentation du débit ventriculaire gauche et du volume systolique	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Régurgitations, augmentation de l'aspiration gastrique, entérocite nécrosante	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Phlébite et inflammation au niveau du site de perfusion	Fréquent
Investigations	Augmentation du débit urinaire, augmentation du sodium et calcium urinaires, diminution du taux d'hémoglobine et du taux de thyroxine	Indéterminée

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

L'entérocolite nécrosante est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les prématurés. Une association possible entre l'utilisation de méthylxanthines et le développement d'une entérocolite nécrosante a été rapportée. Toutefois, aucune relation de cause à effet entre l'utilisation de caféine ou d'autres méthylxanthines et l'entérocolite nécrosante n'a été établie.

Dans une étude clinique en double aveugle et contrôlée contre placebo du citrate de caféine administré à 85 prématurés (voir rubrique 5.1), une entérocolite nécrosante a été diagnostiquée dans la phase en aveugle de l'étude chez deux nouveau-nés recevant le traitement actif et chez un nouveau-né recevant le placebo, ainsi que chez trois nouveau-nés recevant le traitement par la caféine au cours de la phase ouverte de l'étude. Trois des nouveau-nés ayant développé une entérocolite nécrosante au cours de l'étude sont décédés. Une étude multicentrique de grande ampleur (n = 2006) évaluant l'évolution à long terme des nouveau-nés prématurés traités par le citrate de caféine (voir rubrique 5.1) n'a montré aucune augmentation de la fréquence d'entérocolite nécrosante dans le groupe de patients sous caféine par rapport au groupe sous placebo. Comme pour tous les prématurés, les nouveau-nés traités par le citrate de caféine devront être surveillés étroitement à la recherche de signes évocateurs d'une entérocolite nécrosante (voir rubrique 4.4).

Des lésions cérébrales, des convulsions et des surdités ont été observées; cependant, elles ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe placebo.

La caféine peut entraîner la suppression de la synthèse de l'érythropoïétine et par conséquent la diminution de la concentration d'hémoglobine en cas de traitement prolongé.

Une diminution transitoire de thyroxine (T4) a été rapportée chez des nouveau-nés au début du traitement, cette diminution disparaît au cours du traitement d'entretien.

D'après les données disponibles il n'y a pas d'effets indésirables à long terme du traitement néonatal par la caféine sur le développement neurologique, le développement staturo-pondéral ou sur les systèmes cardiovasculaires, gastro-intestinaux ou endocriniens. La caféine ne semble pas aggraver l'hypoxie cérébrale ou toute lésion en résultant, bien qu'il soit impossible d'exclure cette possibilité.

#### Autres population particulières

Dans une étude d'innocuité post-autorisation portant sur 506 prématurés traités par citrate de caféine, les données relatives à la sécurité ont été recueillies chez 31 grands prématurés présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Les effets indésirables ont semblé être plus fréquents dans ce sous-groupe souffrant de l'insuffisance d'un organe que chez d'autres nourrissons ne souffrant pas d'une telle insuffisance. Des troubles cardiaques (tachycardie, y compris un seul cas d'arythmie) étaient principalement signalés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système de notification national – voir Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Des données publiées ont montré qu'après un surdosage, les concentrations plasmatiques de caféine étaient comprises entre approximativement 50 mg/l et 350 mg/l.

#### Symptômes

Les signes et symptômes rapportés dans la littérature après un surdosage en caféine chez les nouveau-nés prématurés comprenaient : hyperglycémie, hypokaliémie, tremblements fins des extrémités, agitation, hypertonie, opisthotonos, mouvements tonico-cloniques, crises épileptiques, tachypnée, tachycardie, vomissements, irritation gastrique, hémorragie gastro-intestinale, pyrexie, énervement, augmentation de l'urée sanguine et du nombre de globules blancs, mouvements involontaires de la mâchoire et des lèvres. Un cas de surdosage en caféine, ayant entraîné des complications (hémorragie intraventriculaire et séquelles neurologiques à long terme) a été rapporté. Aucun décès associé à un surdosage en caféine n'a été rapporté chez des nouveau-nés prématurés.



## Prise en charge

Le traitement du surdosage en caféine est essentiellement un traitement symptomatique et de soutien. Il convient de surveiller les concentrations plasmatiques de potassium et de glucose et de corriger toute hypokaliémie et hyperglycémie. Il a été démontré que les concentrations plasmatiques de caféine diminuaient après une exsanguino-transfusion. Les convulsions peuvent être traitées par administration intraveineuse d'anticonvulsivants (diazépam ou un barbiturique tel que pentobarbital sodique ou phénobarbital).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : psychoanaleptiques, dérivés de la xanthine Code ATC : N06BC01

#### Mécanisme d'action

La caféine est structurellement liée aux méthylxanthines théophylline et théobromine. La plupart de ses effets ont été attribués à l'antagonisme des récepteurs de l'adénosine, sous-types A<sub>1</sub> et A<sub>2A</sub>, démontré dans des analyses déterminant la liaison aux récepteurs et observé à des concentrations proches de celles obtenues pour un effet thérapeutique dans cette indication.

#### Effets pharmacodynamiques

La principale action de la caféine est la stimulation du SNC. Ceci constitue la base de l'effet de la caféine en cas d'apnée du nouveau-né prématuré ; plusieurs mécanismes d'action ont été proposés : (1) stimulation du centre respiratoire, (2) augmentation de la ventilation minute, (3) diminution du seuil d'hypercapnie, (4) augmentation de la réponse à l'hypercapnie, (5) augmentation du tonus des muscles squelettiques, (6) diminution de la fatigue diaphragmatique, (7) augmentation du taux métabolique et (8) augmentation de la consommation d'oxygène.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique du citrate de caféine a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant le citrate de caféine au placebo chez 85 prématurés (âge gestationnel de 28 à < 33 semaines) présentant une apnée du nouveau-né prématuré. Les nouveau-nés ont reçu une dose de charge par voie intraveineuse de 20 mg/kg de citrate de caféine. Une dose d'entretien journalière de 5 mg/kg de citrate de caféine a ensuite été administrée par voie intraveineuse ou orale (au moyen d'une sonde gastrique) pendant une période allant jusqu'à 10 à 12 jours. En cas d'apnée du nouveau-né prématuré non contrôlée, le protocole autorisait un traitement en ouvert par le citrate de caféine. Dans ce cas, les nouveau-nés recevaient une deuxième dose de charge de 20 mg/kg de citrate de caféine après le 1<sup>er</sup> jour de traitement et avant le 8<sup>ème</sup> jour de traitement.

Dans le groupe traité par le citrate de caféine il y a eu plus de jours sans apnée (3,0 jours versus 1,2 jour sous placebo ; p = 0,005) et un pourcentage supérieur de patients ne présentant pas d'apnée pendant au moins 8 jours (caféine : 22 % versus 0 % placebo).

Une récente étude multicentrique de grande ampleur (n = 2006) et contrôlée versus placebo a évalué l'évolution à court terme et à long terme (18-21 mois) des nouveau-nés prématurés traités par le citrate de caféine. Les enfants randomisés dans le groupe citrate de caféine avaient reçu une dose de charge intraveineuse de 20 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien journalière de 5 mg/kg. Si les épisodes d'apnée persistaient, la dose d'entretien journalière pouvait être augmentée jusqu'à 10 mg/kg de citrate de caféine maximum. Les doses d'entretien étaient adaptées chaque semaine en prenant en compte les changements de poids corporel et pouvaient être administrées par voie orale lorsque l'enfant tolérait une alimentation entérale exclusive. Le traitement par la caféine a entraîné une diminution du taux de dysplasie bronchopulmonaire [hasard ratio (IC 95 %) 0,63 (0,52 à 0,76)] et une amélioration du taux de survie sans troubles du développement neurologiques [hasard ratio (IC 95 %) 0,77 (0,64 à 0,93)].

La taille et les conséquences de l'effet de la caféine sur la mortalité et sur le handicap variaient en fonction du degré d'assistance respiratoire nécessaire aux nouveau-nés au moment de la randomisation, indiquant un plus grand bénéfice pour les enfants sous assistance respiratoire [hasard ratio (IC 95 %) pour les décès et invalidités, voir le tableau ci-dessous].

Décès ou invalidité selon les sous-groupes en fonction de l'assistance respiratoire à l'inclusion dans l'étude.

Sous-groupes	hasard ratio (IC 95 %)
Aucune assistance respiratoire	1,32 (0,81 à 2,14)
Assistance non invasive	0,73 (0,52 à 1,03)
Sonde endotrachéale	0,73 (0,57 à 0,94)

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le citrate de caféine est facilement dissocié en solution aqueuse. La fraction du citrate est rapidement métabolisée à la perfusion ou à l'ingestion.

### Absorption

L'action de la caféine provenant du citrate de caféine survient dans les minutes suivant le début de la perfusion. Après une administration orale de 10 mg de caféine base/kg de poids corporel à des prématurés, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{\max}$ ) allaient de 6 à 10 mg/l et le temps moyen nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $t_{\max}$ ) allait de 30 minutes à 2 heures. L'alimentation par le lait maternisé n'affecte pas l'ampleur de l'absorption mais peut allonger le  $t_{\max}$ .

### Distribution

La caféine est rapidement distribuée dans le cerveau après l'administration du citrate de caféine. Les concentrations de caféine dans le liquide céphalorachidien des nouveau-nés prématurés sont similaires à leurs concentrations plasmatiques. Le volume moyen de distribution ( $V_d$ ) de la caféine chez les nouveau-nés (0,8-0,9 l/kg) est légèrement supérieur à celui des adultes (0,6 l/kg). Les données relatives à la liaison aux protéines plasmatiques ne sont pas disponibles pour les nouveau-nés ou les enfants. Chez les adultes, la liaison moyenne aux protéines plasmatiques rapportée est d'environ 36 %.

La caféine est excrétée dans le lait maternel et traverse aisément le placenta pour se retrouver dans la circulation fœtale.

### Biotransformation

Le métabolisme de la caféine est très limité chez les prématurés en raison de l'immaturité de leurs systèmes enzymatiques hépatiques et la substance active est en majorité excrétée dans les urines. Le cytochrome hépatique P450 1A2 (CYP1A2) est impliqué dans la biotransformation de la caféine chez les personnes plus âgées.

Une interconversion entre la caféine et la théophylline a été rapportée chez les nouveau-nés ; les taux de caféine représentent environ 25 % des taux de théophylline après l'administration de théophylline et environ 3 à 8 % de la caféine administrée serait en principe convertie en théophylline.

### Élimination

Chez les jeunes enfants, l'élimination de la caféine est beaucoup plus lente que chez les adultes en raison de l'immaturité de la fonction hépatique et/ou rénale. Chez les nouveau-nés, la clairance de la caféine se fait presque entièrement par voie rénale. La demi-vie moyenne ( $t_{1/2}$ ) et la fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines ( $A_e$ ) de la caféine chez les nouveau-nés sont inversement proportionnelles à l'âge gestationnel/semaines d'aménorrhée. Chez les nouveau-nés, le  $t_{1/2}$  est d'environ 3 à 4 jours et l' $A_e$  est d'environ 86 % (dans les 6 jours). À l'âge de 9 mois, le métabolisme de la caféine se rapproche de celui observé chez les adultes ( $t_{1/2}$  = 5 heures et  $A_e$  = 1 %).

Aucune étude évaluant la pharmacocinétique de la caféine chez les nouveau-nés présentant une insuffisance hépatique ou rénale n'a été menée.

En présence d'une insuffisance rénale importante, compte tenu du risque accru d'accumulation, une dose d'entretien journalière de caféine diminuée devra être administrée et les doses devront reposer sur les mesures des concentrations sanguines de caféine. Chez les prématurés présentant une hépatite cholestatique, une demi-vie d'élimination prolongée de la caféine, accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques au-dessus de la limite normale de variation, a été démontrée, semblant indiquer qu'une prudence particulière est de mise pour ce qui est de la posologie chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de toxicologie de la caféine en administration répétée n'ont pas révélé de risque majeur pour l'homme. Cependant des convulsions sont survenues chez les rongeurs à des doses élevées. Aux doses thérapeutiques, certaines modifications du comportement ont été observées chez les rats nouveau-nés, très probablement en raison de l'augmentation de l'expression des récepteurs de l'adénosine persistant jusqu'à l'âge adulte. La caféine s'est révélée dénuée d'effets mutagène ou oncogène. Le risque tératogène et les effets sur les capacités de reproduction observés chez l'animal ne sont pas pertinents au regard de l'indication de la caféine chez les nouveau-nés prématurés.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique monohydraté  
Citrates de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou administré de façon concomitante dans la même ligne intraveineuse que d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Utiliser le médicament immédiatement après l'ouverture de l'ampoule.

La compatibilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pour une période de 24 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, dans le cadre d'une administration avec des solutions pour perfusion, le médicament devra être utilisé immédiatement après dilution suivant une technique aseptique.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoule de 1 mL en verre clair de type I marquée de 2 anneaux bleus.

Taille du conditionnement : 50 ampoules

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Il convient d'observer scrupuleusement la technique aseptique tout au long de la manipulation du médicament étant donné qu'aucun conservateur n'est présent.

Gencebok doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou décoloration. Les ampoules contenant une solution décolorée ou des particules visibles doivent être jetées.

Gencebok peut être utilisé soit pur, soit dilué dans des solutions stériles pour perfusion, telles que du glucose 50 mg/mL (5 %), du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou du gluconate de calcium 100 mg/mL (10 %) immédiatement après avoir été retiré de l'ampoule.

La solution diluée doit être claire et incolore. Les solutions parentérales non diluées et diluées doivent être inspectées visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou décoloration. La solution ne doit pas être utilisée en cas de décoloration ou de présence de particules étrangères.

À usage unique seulement. Tout reste de produit non utilisé de l'ampoule doit être jeté. Les restes de médicament non utilisés ne doivent pas être conservés pour une administration ultérieure.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1465/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 août 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
  - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'AMM doit convenir avec les autorités nationales compétentes du texte définitif d'une fiche qui sera affichée dans les unités de soins intensifs néonataux. La fiche comportera les éléments clés suivants et sera fournie à toutes les unités de soins intensifs néonataux où le médicament est susceptible d'être utilisé lors de sa mise à disposition :

- Gencebok est pour le traitement de l'apnée primaire.

- Le traitement par Gencebok doit être administré dans une unité de soins intensifs néonataux et doit être instauré et surveillé par un médecin spécialisé en soins intensifs néonataux.
- Les détails des doses de charge et d'entretien et le risque d'accumulation de la caféine chez le nouveau-né prématuré en raison de la demi-vie prolongée de la caféine.
- La dose de caféine exprimée en caféine base correspond à la moitié de la dose de caféine exprimée en citrate de caféine (10 mg de citrate de caféine est équivalent à 5 mg de caféine base) et les prescriptions doivent indiquer clairement que du citrate de caféine doit être administré.
- Gencebok contient 10 mg de citrate de caféine, équivalant à 5 mg de caféine base et doit être administré selon le schéma de dosage suivant :

	Dose de citrate de caféine (volume)	Dose de citrate de caféine (mg/kg de poids corporel)	Voie d'administration	Fréquence
Dose de charge	2,0 mL/kg de poids corporel	20 mg/ kg de poids corporel	Perfusion intraveineuse (de 30 minutes)	Une fois
Dose d'entretien*	0,5 mL/kg de poids corporel	5 mg/ kg de poids corporel	Perfusion intraveineuse (de 10 minutes) ou administration par voie orale	Toutes les 24 heures*

\* En débutant 24 heures après la dose de charge

- Le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule et le médicament inutilisé qui reste dans l'ampoule doit être éliminé.
- Les concentrations plasmatiques initiales doivent être mesurées en raison du risque accru de toxicité si :
  - le nouveau-né a antérieurement été traité par de la théophylline
  - la mère a consommé de grandes quantités de caféine avant l'accouchement ou allaite
- La caféine et la théophylline ne doivent pas être utilisées simultanément.
- Si la caféine et le doxapram sont utilisés simultanément, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.
- Une surveillance supplémentaire des concentrations plasmatiques de caféine et une adaptation posologique peuvent s'avérer nécessaire dans les situations à risque telles que chez les prématurés :
  - présentant une hépatite cholestatique
  - présentant une insuffisance rénale importante
  - présentant des troubles épileptiques
  - présentant une cardiopathie
  - nés avant 28 semaines de gestation et/ou de poids corporel <1000 g, notamment quand ils reçoivent une alimentation parentérale
  - faisant l'objet de l'administration concomitante de médicaments connus pour interagir avec le métabolisme de la caféine
- Des troubles cardiaques (notamment les arythmies) peuvent survenir chez les nouveau-nés souffrant d'une cardiopathie pré-existante.
- Toutes les réactions indésirables suspectées doivent être signalées conformément aux obligations de notification nationales en vigueur.

- En particulier, si l'on suspecte que des convulsions, des crises épileptiques, une entérite nécrosante néonatale, des symptômes et signes de sevrage en caféine, une diminution médicalement anormale du gain de poids de l'enfant ou des interactions avec d'autres médicaments sont associés à l'utilisation du citrate de caféine, ils doivent être signalés à <nom et adresse de Gennisium Pharma., dans le pays concerné>.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Gencebok 10 mg/mL solution pour perfusion  
Citrates de caféine  
(équivalent à 5 mg/mL de caféine base)

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque ampoule de 1 mL contient 10 mg de citrates de caféine (équivalent à 5 mg de caféine base).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acide citrique monohydraté, citrates de sodium, eau pour préparations injectables.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion.

50 ampoules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse  
Voie orale  
À usage unique seulement.

**6 MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À utiliser immédiatement après ouverture ou dilution.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter toute solution non utilisée.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1465/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification pour la non-inclusion du Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DES AMPOULES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Gencebok 10 mg/mL pour perfusion  
Citrates de caféine  
(équivalant à 5 mg/mL de caféine base)  
Utilisation par voie IV/orale

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 mg/1 mL

**6. AUTRES**

## **B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Gencebok 10 mg/mL solution pour perfusion** citrate de caféine

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour votre nouveau-né.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous au médecin de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Gencebok et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Gencebok à votre enfant
3. Comment prendre Gencebok
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Gencebok
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Gencebok et dans quel cas est-il utilisé ?**

Gencebok contient un principe actif, le citrate de caféine, qui est un stimulant du système nerveux central appartenant à une famille de médicaments appelés méthylxanthines.

Gencebok est utilisé dans le traitement des interruptions de la respiration chez les bébés prématurés (apnée primaire du nouveau-né prématuré).

Ces brefs moments pendant lesquels les bébés prématurés arrêtent de respirer sont dus au fait que les centres respiratoires du bébé ne sont pas entièrement développés.

Il a été montré que ce médicament réduit le nombre d'interruptions de la respiration chez les nouveau-nés prématurés.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Gencebok à votre enfant ?**

##### **N'utilisez jamais Gencebok:**

- Si votre nouveau-né est allergique au citrate de caféine ou à l'un des autres composants de ce médicament (répertoriés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant de donner Gencebok à ce dernier.

Avant de commencer un traitement pour l'apnée du nouveau-né prématuré par Gencebok, les autres causes d'apnée devront être exclues ou correctement traitées par le médecin de votre enfant.

Gencebok doit être utilisé avec prudence. Veuillez informer le médecin de votre enfant :

- Si votre nouveau-né souffre de crises d'épilepsie
- Si votre nouveau-né souffre d'une cardiopathie (maladie du cœur)
- Si votre nouveau-né souffre de problèmes aux reins ou au foie
- Si votre nouveau-né est sujet à des régurgitations fréquentes
- Si votre nouveau-né urine plus que la normale
- Si votre nouveau-né prend moins de poids ou s'alimente moins

- Si vous (la mère) avez consommé de la caféine avant l'accouchement

### **Autres médicaments et Gencebok:**

Informez le médecin de votre enfant si celui-ci prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Veuillez prévenir le médecin de votre enfant si celui-ci a précédemment été traité avec de la théophylline.

Ne pas utiliser les médicaments suivants au cours du traitement par Gencebok sans en parler au préalable au médecin de votre enfant. Le médecin devra peut-être adapter la dose ou remplacer l'un des médicaments par un autre :

- la théophylline (utilisée dans le traitement des difficultés respiratoires)
- le doxapram (utilisé dans le traitement des difficultés respiratoires)
- la cimétidine (utilisée dans le traitement des troubles gastriques)
- le kétoconazole (utilisé dans le traitement des infections fongiques (c.-à-d. dues à des champignons))
- le phénobarbital (utilisé dans le traitement de l'épilepsie)
- la phénytoïne (utilisée dans le traitement de l'épilepsie)

Ce médicament peut augmenter le risque de survenue d'une maladie intestinale grave avec des selles sanguinolentes (entérocolite nécrosante) lorsqu'il est administré en même temps que des médicaments utilisés dans le traitement de troubles gastriques (tels que des inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à proton qui réduisent la sécrétion acide gastrique).

### **Grossesse et allaitement**

Si vous (la mère) allaitez votre enfant alors qu'il reçoit un traitement par Gencebok, vous devrez vous abstenir de boire du café ou de prendre tout autre produit à forte teneur en caféine car la caféine passe dans le lait maternel.

### **Gencebok contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; il est donc essentiellement exempt de sodium.

## **3. Comment prendre Gencebok?**

**Gencebok doit être uniquement utilisé dans une unité de soins intensifs néonataux disposant de structures adaptées pour la surveillance et le contrôle des patients. Le traitement devra être instauré sous la surveillance d'un médecin spécialisé en soins intensifs néonataux.**

### Dose

Le médecin de votre enfant prescrira la quantité correcte de Gencebok en fonction du poids de votre bébé.

La dose de départ est de 20 mg par kg de poids corporel (équivalent à 2 mL par kg de poids corporel).

La dose d'entretien est de 5 mg par kg de poids corporel (équivalent à 0,5 mL par kg de poids corporel) toutes les 24 heures.

### Voie et mode d'administration

Gencebok sera administré par perfusion intraveineuse contrôlée, au moyen d'une pompe avec seringue pour perfusion ou d'un autre dispositif de perfusion avec doseur. Cette méthode est aussi appelée « goutte à goutte ».

Certaines doses (d'entretien) peuvent être données par voie orale.



Le médecin de votre enfant devra peut-être contrôler périodiquement les taux de caféine au moyen d'une analyse de sang tout au long de l'étude afin d'éviter toute toxicité.

#### Durée du traitement

Le médecin de votre enfant décidera de la durée exacte pendant laquelle votre nouveau-né devra suivre le traitement par Gencebok. Le médecin arrêtera le traitement si 5 à 7 jours s'écoulent sans que votre bébé n'ait présenté d'épisode d'apnée.

#### **Si votre nouveau-né reçoit plus de Gencebok qu'il/elle ne devrait**

Si votre nouveau-né reçoit plus de citrates de caféine qu'il/elle ne devrait, il/elle pourra présenter : fièvre, respiration rapide (tachypnée), énervement, tremblements musculaires, vomissements, taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie), faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), taux élevés de certaines substances chimiques dans le sang (urée), nombre élevé de certaines cellules (leucocytes) dans le sang et crises épileptiques.

Dans l'éventualité où cela arriverait, le traitement par Gencebok devra être immédiatement arrêté et le médecin de votre enfant devra traiter le surdosage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre bébé.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il est cependant difficile de les différencier des complications fréquentes survenant chez les prématurés et des complications dues à la maladie.

Au cours du traitement par Gencebok, il est possible que votre nouveau-né présente certaines des réactions suivantes :

##### **Effets indésirables graves**

**Effets indésirables** pour lesquels la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

- maladie intestinale grave avec selles sanguinolentes (entérocolite nécrosante).

Les autres effets indésirables suivants peuvent également être considérés comme graves par le médecin de votre enfant dans le contexte de l'évaluation clinique globale.

##### **Autres effets indésirables**

Effets indésirables **fréquemment** rapportés (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions inflammatoires locales au niveau du site de perfusion
- troubles cardiaques tels que des battements de cœur rapides (tachycardie)
- modifications des taux de sucre dans le sang ou le sérum (hyperglycémie)

Effets indésirables **peu fréquemment** rapportés (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- stimulation du système nerveux central telle que des convulsions
- troubles cardiaques tels que des battements de cœur irréguliers (arythmie)

Effets indésirables **rarement** rapportés (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- réactions allergiques

**Effets indésirables** dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

- infection de la circulation sanguine (septicémie)

- modifications des taux de sucre dans le sang ou le sérum (hypoglycémie), retard de croissance, intolérance à l'alimentation
- stimulation du système nerveux central, telle qu'irritabilité, nervosité et agitation, lésion cérébrale
- surdité
- régurgitation, augmentation de l'aspiration gastrique
- augmentation du débit urinaire, augmentation de certains composants de l'urine (sodium et calcium)
- modifications des analyses de sang (diminution des taux d'hémoglobine après un traitement à long terme et diminution des hormones thyroïdiennes au début du traitement)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si votre nouveau-né ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets ind srables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets ind srables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Gencebok**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les ampoules de toutes les solutions parentérales doivent être inspectées visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence de particules. Utiliser le médicament immédiatement après l'ouverture des ampoules.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Gencebok**

La substance active est le citrate de caféine.

Chaque mL contient 10 mg de citrate de caféine ( quivalent à 5 mg/mL de caféine base).

Chaque ampoule de 1 mL contient 10 mg de citrate de caféine ( quivalent à 5 mg de caféine base).

Les autres composants sont l'acide citrique, le citrate de sodium et l'eau pour préparations injectables.

### **Qu'est-ce que Gencebok et contenu de l'emballage extérieur**

Gencebok est une solution pour perfusion.

Gencebok est une solution claire et incolore, conditionnée dans des ampoules en verre marquées de 2 anneaux bleus. 1 boîte contient 50 ampoules.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - France

### **Fabricant (libération des lots)**

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

France

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB PharmaDIA  
Tel: +370 69 94 76 12  
[info@pharmadia.eu](mailto:info@pharmadia.eu)

**Ελλάδα**

Specialty Therapeutics IKE  
Τηλ: +30 213 02 33 913  
[info@specialtytherapeutics.gr](mailto:info@specialtytherapeutics.gr)

**España**

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

**France**

Gennisium Pharma

**Lietuva**

UAB PharmaDIA  
Tel: +370 69 94 76 12  
[info@pharmadia.eu](mailto:info@pharmadia.eu)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Cherubino  
Tel: +365 2134 3270  
[info@cherubino.com.mt](mailto:info@cherubino.com.mt)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Gennisium Pharma

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Specialty Therapeutics IKE  
Τηλ: + 30 213 02 33 913  
[info@specialtytherapeutics.gr](mailto:info@specialtytherapeutics.gr)

**Latvija**

UAB Pharmadia  
Tel: +370 69 94 76 12  
[info@pharmadia.eu](mailto:info@pharmadia.eu)

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

**România**

Euromedex  
Tel: 0745.038.006  
[medinfo\\_romania@euromedex.com](mailto:medinfo_romania@euromedex.com)

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

---

**Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Pour des informations détaillées, se reporter au Résumé des caractéristiques du produit Gencebok, ci-joint.