

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gencebok 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 10 mg cafeïnegitraat (gelijk aan 5 mg cafeïne).

Elke ampul van 1 ml bevat 10 mg cafeïnegitraat (gelijk aan 5 mg cafeïne).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing in water met een pH van 4,8 en een osmolaliteit van 65 tot 95 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van primaire apneu bij premature neonaten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met cafeïnegitraat moet worden gestart onder supervisie van een ervaren arts op het gebied van neonatale intensive care. Een behandeling dient uitsluitend te worden uitgevoerd in een neonatale intensive care unit waar voldoende faciliteiten beschikbaar zijn voor patiëntentoezicht en -bewaking.

Dosering

Het aanbevolen doseringsregime bij nog niet eerder behandelde baby's is een oplaaddosis van 20 mg cafeïnegitraat per kg lichaamsgewicht, toegediend via langzame intraveneuze infusie in 30 minuten met behulp van een spuitpomp of een ander volumetrisch infusiehulpmiddel. Na een interval van 24 uur kunnen elke 24 uur onderhoudsdoses van 5 mg per kg lichaamsgewicht worden toegediend via langzame intraveneuze infusie over een periode van 10 minuten. Anders kunnen elke 24 uur onderhoudsdoses van 5 mg per kg lichaamsgewicht oraal worden toegediend, bijvoorbeeld via een neussonde.

De aanbevolen oplaad- en onderhoudsdoseringen van cafeïnegitraat worden aangegeven in de volgende tabel, die de relatie verduidelijkt tussen injectievolumes en toegediende doses uitgedrukt als cafeïnegitraat.

De dosis uitgedrukt als cafeïnebase is de helft van de dosis uitgedrukt als cafeïnegitraat (10 mg cafeïnegitraat is gelijk aan 5 mg cafeïnebase).

	Dosis cafeïnegitraat (volume)	Dosis cafeïnegitraat (mg/kg lichaamsgewicht)	Toediening	Frequentie
Oplaad- dosering	2,0 ml/kg lichaamsgewicht	20 mg/kg lichaamsgewicht	Intraveneuze infusie (in 30 minuten)	Eenmalig
Onderhouds- dosering *	0,5 ml/kg lichaamsgewicht	5 mg/kg lichaamsgewicht	Intraveneuze infusie (in 10 minuten) of via orale toediening	Elke 24 uur*

* Te beginnen 24 uur na de oplaaddosis

Bij te vroeg geboren neonaten met onvoldoende klinische respons op de aanbevolen oplaaddosis kan na 24 uur een tweede oplaaddosis van maximaal 10-20 mg/kg worden gegeven.

Bij onvoldoende respons kunnen hogere onderhoudsdoses van 10 mg/kg lichaamsgewicht worden overwogen, daarbij rekening houdend met de mogelijkheid van accumulatie van cafeïne als gevolg van de lange halfwaardetijd bij te vroeg geboren neonaten en het progressief toenemende vermogen tot metaboliseren van cafeïne in relatie tot de postmenstruele leeftijd (zie rubriek 5.2). Wanneer dit klinisch geïndiceerd is, dient de cafeïneplasmaconcentratie te worden bewaakt. De diagnose apneu wegens prematuriteit dient mogelijk te worden heroverwogen bij patiënten die onvoldoende reageren op een tweede oplaaddosis of een onderhoudsdosis van 10 mg/kg/dag (zie rubriek 4.4).

Doseringsaanpassingen en bewaking

Plasmaconcentraties cafeïne moeten mogelijk gedurende de gehele behandeling periodiek worden bewaakt in gevallen van onvolledige klinische respons of verschijnselen van toxiciteit.

Daarnaast moeten doseringen mogelijk op het geleide van het medisch oordeel worden aangepast naar aanleiding van routinebewaking van plasmaconcentraties cafeïne in situaties met een verhoogd risico, zoals bij:

- zeer premature baby's (< 28 weken zwangerschapsduur en/of lichaamsgewicht < 1.000 g) in het bijzonder wanneer ze parenterale voeding krijgen;
- baby's met lever- en nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2);
- baby's met epileptische aandoeningen;
- baby's met een bekende en klinisch significante hartaandoening;
- baby's die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat deze de cafeïnestofwisseling verstoren (zie rubriek 4.5);
- baby's van wie de moeder cafeïne gebruikt terwijl ze borstvoeding geeft.

Het is raadzaam de uitgangsconcentratie cafeïne te meten bij:

- baby's van wie de moeder grote hoeveelheden cafeïne tot zich kan hebben genomen vóór de bevalling (zie rubriek 4.4);
- baby's die eerder zijn behandeld met theofylline, wat wordt omgezet in cafeïne.

Cafeïne heeft een langere halfwaardetijd bij premature neonaten en deze stof kan zich ophopen, waardoor bewaking van baby's die langdurig worden behandeld noodzakelijk kan zijn (zie rubriek 5.2).

Bloedmonsters voor de bewaking moeten worden afgenomen vlak voor de volgende dosering in geval van therapeutisch falen, en 2 tot 4 uur na de eerste dosering wanneer toxiciteit wordt vermoed.

Hoewel in de literatuur geen therapeutisch bereik voor de plasmaconcentratie cafeïne is bepaald, liggen de cafeïnespiegels in onderzoeken die klinisch voordeel melden tussen 8 en 30 mg/l en is er normaliter geen bezorgdheid over de veiligheid met plasmaspiegels onder 50 mg/l.

Duur van de behandeling

De optimale behandelingsduur is niet vastgesteld. In een recent groot multicentrisch onderzoek bij te vroeg geboren neonaten werd een mediane behandelingsperiode van 37 dagen gerapporteerd.

In de klinische praktijk wordt de behandeling meestal voortgezet totdat de baby een postmenstruele leeftijd van 37 weken heeft bereikt. Tegen die tijd verdwijnt apneu bij prematuren meestal spontaan.

Deze grens kan echter in individuele gevallen naar klinisch oordeel worden herzien op grond van de respons op de behandeling, de voortdurende aanwezigheid van episoden van apneu ondanks behandeling of andere klinische overwegingen. Aanbevolen wordt om de toediening van cafeïnecitraat te staken wanneer de patiënt 5-7 dagen lang geen aanval van apneu van betekenis heeft gehad.

Als de patiënt terugkerende apneu heeft, kan opnieuw worden gestart met de toediening van cafeïnecitraat met een onderhoudsdosis of een halve oplaaddosis, afhankelijk van de tijd die is verstreken tussen het stoppen met cafeïnecitraat en het terugkeren van de apneu.

Omdat cafeïne in deze patiëntenpopulatie langzaam wordt geëlimineerd, is het niet nodig de dosis langzaam af te bouwen wanneer met de behandeling wordt gestopt.

Omdat er een kans bestaat dat de apneu terugkeert na beëindiging van de cafeïnecitraatbehandeling, moet de patiënt nog ongeveer één week lang worden bewaakt.

Lever- en nierfunctiestoornis

Er is beperkte ervaring bij patiënten met een nier- en leverfunctiestoornis. In een veiligheidsonderzoek na goedkeuring voor het in de handel brengen, bleek de frequentie van bijwerkingen bij een klein aantal zeer premature baby's met een nier-/leverfunctiestoornis groter te zijn in vergelijking met premature baby's zonder orgaanfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Wanneer er sprake is van een nierfunctiestoornis is er een verhoogde kans op ophoping. De dagelijkse onderhoudsdosis cafeïnecitraat moet worden verlaagd en de dosering moet worden geleid door metingen van de cafeïneconcentratie in plasma.

Bij zeer premature baby's hangt de cafeïneklaring niet af van de leverfunctie. De hepatische cafeïnestofwisseling ontwikkelt zich progressief in de weken na de geboorte. Voor de oudere baby's kan een leveraandoening een indicatie zijn voor het bewaken van de plasmaspiegels cafeïne en een dosisaanpassing vereisen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Cafeïnecitraat kan via intraveneuze infusie en oraal worden toegediend. Het geneesmiddel mag niet worden toegediend via intramusculaire, subcutane, intrathecale of intraperitoneale injectie.

Wanneer cafeïnecitraat intraveneus wordt toegediend, moet dit plaatsvinden door middel van gecontroleerde intraveneuze infusie, uitsluitend met gebruikmaking van een infusiespuitpomp of ander volumetrisch infusiehulpmiddel. Cafeïnecitraat kan onverdund worden gebruikt of verdund in steriele oplossingen voor infusie, zoals glucose 50 mg/ml (5%) of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of calciumgluconaat 100 mg/ml (10%), onmiddellijk nadat het uit de ampul is opgezogen (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Apneu

De diagnose apneu bij prematuren wordt gesteld door andere mogelijke oorzaken uit te sluiten. Andere oorzaken van apneu (bijvoorbeeld aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, primaire longaandoening, anemie, sepsis, stofwisselingsstoornissen, cardiovasculaire afwijkingen of obstructieve apneu) moeten worden uitgesloten of goed worden behandeld voordat met een behandeling met cafeïnecitraat kan worden begonnen. Het uitblijven van een respons op de cafeïnebehandeling (zo nodig bevestigd door een meting van de plasmaspiegels) kan wijzen op een andere oorzaak van apneu.

Cafeïneconsumptie

Bij neonaten met een moeder die vóór de bevalling grote hoeveelheden cafeïne heeft geconsumeerd, moet de uitgangsplasmaconcentratie cafeïne worden gemeten voordat met de cafeïnecitraatbehandeling wordt begonnen, omdat cafeïne de placenta gemakkelijk passeert en zo in de bloedsomloop van de foetus terechtkomt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Borstvoedende moeders van neonaten die met cafeïnecitraat worden behandeld, mogen geen cafeïnehoudende voedingsmiddelen en dranken nuttigen of geneesmiddelen met cafeïne gebruiken (zie rubriek 4.6), omdat cafeïne wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2).

Theofylline

Bij neonaten die eerder zijn behandeld met theofylline, moet de uitgangsplasmaconcentratie cafeïne worden gemeten voordat met de cafeïnecitraatbehandeling wordt begonnen, omdat prematuren theofylline omzetten in cafeïne.

Epileptische aanvallen

Cafeïne werkt stimulerend op het centrale zenuwstelsel en er zijn epileptische aanvallen gerapporteerd in gevallen van overdoses cafeïne. Wees uiterst voorzichtig wanneer cafeïnecitraat wordt gebruikt bij neonaten met een epileptische aandoening.

Cardiovasculaire reacties

In gepubliceerd onderzoek is aangetoond dat cafeïne de hartslag, de uitstroom van het linkerventrikel en het slagvolume vergroot. Daarom moet cafeïnecitraat voorzichtig worden gebruikt bij neonaten van wie bekend is dat ze aan een cardiovasculaire aandoening lijden. Er is bewijs dat cafeïne tachyarritmie veroorzaakt bij daarvoor gevoelige personen. Bij neonaten gaat het daarbij meestal om een eenvoudige sinustachycardie. Als er ooit ongewone hartritmestoornissen zijn voorgekomen op een cardiogram (CTG) voordat de baby werd geboren, moet cafeïnecitraat met voorzichtigheid worden toegediend.

Nier- en leverfunctiestoornis

Cafeïnecitraat moet voorzichtig worden toegediend aan te vroeg geboren neonaten met een nier- of leverfunctiestoornis. In een veiligheidsonderzoek na goedkeuring voor het in de handel brengen, bleek de frequentie van bijwerkingen bij een klein aantal zeer premature baby's met een nier-/leverfunctiestoornis groter te zijn in vergelijking met premature baby's zonder orgaanfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2). Doses moeten worden aangepast door bewaking van plasmaconcentraties cafeïne om toxiciteit bij deze populatie te vermijden.

Necrotiserende enterocolitis

Necrotiserende enterocolitis is een veel voorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij premature neonaten. Er zijn meldingen van een mogelijk verband tussen het gebruik van methylxanthinen en het ontstaan van necrotiserende enterocolitis. Een oorzakelijk verband tussen gebruik van cafeïne of andere methylxanthinen en necrotiserende enterocolitis is echter niet vastgesteld. Net als alle prematuren moeten baby's die met cafeïnecitraat worden behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van necrotiserende enterocolitis (zie rubriek 4.8).

Cafeïnecitraat moet voorzichtig worden gebruikt bij baby's met gastro-oesofageale reflux, omdat de behandeling deze aandoening kan verergeren.

Cafeïnecitraat veroorzaakt een algehele verhoogde stofwisselingsactiviteit, wat kan leiden tot een verhoogde behoefte aan energie en voedingsstoffen tijdens de behandeling.

De diurese en het elektrolytenverlies teweeggebracht door cafeïnecitraat kunnen ertoe leiden dat een verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans moet worden gecorrigeerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij te vroeg geboren neonaten treedt interconversie tussen cafeïne en theofylline op. Deze werkzame stoffen moeten niet gelijktijdig worden gebruikt.

Cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is het voornaamste enzym dat betrokken is bij de cafeïnestofwisseling bij mensen. Daarom kan cafeïne invloed uitoefenen op werkzame stoffen die substraten zijn voor CYP1A2, die CYP1A2 remmen of die CYP1A2 opwekken. Bij te vroeg geboren neonaten is de cafeïnestofwisseling echter beperkt door hun onvolgroeide leverenzymstelsel.

Hoewel er weinig gegevens bestaan over interacties van cafeïne met andere werkzame stoffen bij te vroeg geboren neonaten, zijn er misschien lagere doses cafeïnecitraat nodig als gevolg van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen waarvan is gerapporteerd dat ze de cafeïne-eliminatie bij volwassenen verminderen (bijvoorbeeld cimetidine en ketoconazol). Ook zijn er misschien hogere doses cafeïnecitraat nodig als gevolg van gelijktijdige toediening van werkzame stoffen die de cafeïne-eliminatie vergroten (bijvoorbeeld fenobarbital en fenytoïne). Wanneer er twijfel bestaat over mogelijke interacties, moeten plasmaconcentraties cafeïne worden gemeten.

Omdat overmatige bacteriegroei in de darm in verband wordt gebracht met de ontwikkeling van necrotiserende enterocolitis, kan gelijktijdige toediening van cafeïnecitraat met geneesmiddelen die de afscheiding van maagzuur onderdrukken (antihistamine-H2-receptorblokkers of protonpompremmers) in theorie de kans op necrotiserende enterocolitis vergroten (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Gelijktijdig gebruik van cafeïne en doxapram kan hun stimulerende effecten op het hart, het ademhalingsstelsel en het centrale zenuwstelsel versterken. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten het hartritme en de bloeddruk zorgvuldig worden bewaakt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is gebleken dat cafeïne bij hoge doses embryotoxisch en teratogeen is. Deze effecten zijn niet relevant met betrekking tot kortetermijntoediening bij te vroeg geboren baby's (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Cafeïne wordt uitgescheiden in moedermelk en komt gemakkelijk via de placenta in de foetale bloedsomloop terecht (zie rubriek 5.2).

Borstvoedende moeders van neonaten die worden behandeld met cafeïnecitraat moeten geen cafeïnehoudende voedingsmiddelen, dranken of geneesmiddelen gebruiken.

Bij neonaten van moeders die grote hoeveelheden cafeïne innamen vóór de bevalling, moeten de plasmaconcentraties cafeïne worden gemeten voordat met de behandeling met cafeïnecitraat wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Effecten op het voortplantingsvermogen waargenomen bij dieren zijn niet relevant voor de indicatie ervan bij te vroeg geboren neonaten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bekende farmacologie en toxicologie van cafeïne en andere methylxanthinen voorspellen de waarschijnlijke bijwerkingen van cafeïnecitraat. Beschreven effecten zijn onder andere prikkeling van het centrale zenuwstelsel (czs), zoals convulsie, prikkelbaarheid, rusteloosheid en nervositeit, harteffecten, zoals tachycardie, aritmie, hypertensie en een vergroot slagvolume, voedings- en stofwisselingsstoornissen, zoals hyperglykemie. Deze effecten zijn dosisgerelateerd en kunnen meting van plasmaspiegels en dosisreductie noodzakelijk maken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in de gepubliceerde literatuur over effecten op korte en lange termijn zijn beschreven en die verkregen zijn met een veiligheidsonderzoek na goedkeuring voor het in de handel

brengen, die in verband kunnen worden gebracht met cafeïnegedroog, worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse en voorkeurssterm (MedDRA).

Frequentie is gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak
	Hypoglykemie, groeiachterstand, voedingsintolerantie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Convulsie	Soms
	Prikkelbaarheid, nervositeit, rusteloosheid, hersenletsel	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid	Niet bekend
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak
	Aritmie	Soms
	Vergrote uitstroom van het linkerventrikel en vergroot slagvolume	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Regurgitatie, vergroot maagaspiraats, necrotiserende enterocolitis	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Flebitis op de infusieplaats, ontsteking op de infusieplaats	Vaak
Onderzoeken	Verhoogde urineafdrijving, verhoogd natrium en calcium in de urine, verlaagde hemoglobine, verlaagde thyroxine	Niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Necrotiserende enterocolitis is een veel voorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij premature neonaten. Er zijn meldingen van een mogelijk verband tussen het gebruik van methylxanthinen en het ontstaan van necrotiserende enterocolitis. Een oorzakelijk verband tussen gebruik van cafeïne of andere methylxanthinen en necrotiserende enterocolitis is echter niet vastgesteld.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met cafeïnegedroog bij 85 te vroeg geboren baby's (zie rubriek 5.1) werd de diagnose necrotiserende enterocolitis in de geblindeerde fase van het onderzoek gesteld bij twee baby's met een actieve behandeling en bij één met placebo, en bij drie baby's die cafeïne kregen tijdens de open-labelfase van het onderzoek. Drie van de baby's die tijdens het onderzoek necrotiserende enterocolitis ontwikkelden, overleden. Een groot multicentrisch onderzoek (n=2.006) naar het resultaat op lange termijn bij te vroeg geboren baby's die werden behandeld met cafeïnegedroog (zie rubriek 5.1), liet geen verhoogde frequentie van necrotiserende enterocolitis zien in de cafeïnegroep vergeleken met de placebogroep. Net als alle te vroeg geboren baby's moeten baby's die met cafeïnegedroog worden behandeld, zorgvuldig worden gecontroleerd op het ontstaan van necrotiserende enterocolitis (zie rubriek 4.4).

Hersenletsel, convulsie en doofheid zijn waargenomen, maar kwamen vaker voor in de placebogroep. Cafeïne kan de erythropoëtinesynthese onderdrukken en zodoende de hemoglobineconcentratie verlagen bij langdurige behandeling.

Voorbijgaande dalingen in thyroxine (T4) zijn geregistreerd bij baby's aan het begin van de behandeling, maar deze hielden niet aan bij voortgezette behandeling.

Beschikbaar bewijs laat geen langetermijnbijwerkingen van neonatale cafeïnebehandeling zien met betrekking tot het resultaat van de neurologische ontwikkeling, groeiachterstand of op het hart- en vaatstelsel, het maag-darmstelsel of het hormoonstelsel. Cafeïne lijkt cerebrale hypoxie niet te versterken of eventuele daaruit voortvloeiende beschadiging te verergeren, hoewel die mogelijkheid niet kan worden uitgesloten.

Andere speciale populaties

In een veiligheidsonderzoek, na goedkeuring voor het in de handel brengen bij 506 prematuren die met cafeïnecitraat werden behandeld, zijn veiligheidsgegevens verzameld bij 31 zeer premature baby's met een nier-/leverfunctiestoornis. Bijwerkingen bleken frequenter voor te komen in deze subgroep met orgaanfunctiestoornis dan bij andere geobserveerde baby's zonder orgaanfunctiestoornis. Hartstoornissen (tachycardie, waaronder een enkel geval van aritmie) werden het meest gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Na overdosering liepen de gepubliceerde plasmaspiegels cafeïne uiteen van ongeveer 50 mg/l tot 350 mg/l.

Symptomen

In de literatuur gerapporteerde verschijnselen na overdosering van cafeïne bij te vroeg geboren baby's zijn onder andere hyperglykemie, hypokaliëmie, lichte tremor van de extremiteiten, rusteloosheid, hypertonie, opisthotonus, tonisch-klonische bewegingen, epileptische aanvallen, tachypneu, tachycardie, braken, maagirritatie, maag-darmbloeding, pyrexie, nervositeit, verhoogd ureumgehalte in het bloed en een verhoogd aantal witte bloedcellen, onbewuste kaak- en lipbewegingen. Er is één geval van cafeïneoverdosering gemeld, dat werd gecompliceerd door de ontwikkeling van intraventriculaire bloeding en neurologische gevolgen op lange termijn. Er werden geen sterfgevallen onder te vroeg geboren baby's gemeld in verband met cafeïneoverdosering.

Behandeling

De behandeling van cafeïneoverdosering is in de eerste plaats symptomatisch en ondersteunend. De plasmaconcentraties van kalium en glucose moeten worden bewaakt en hypokaliëmie en hyperglykemie gecorrigeerd. Er is aangetoond dat de plasmaconcentraties cafeïne afnemen na wisseltransfusie. Convulsies kunnen worden behandeld met intraveneuze toediening van anticonvulsiva (diazepam of een barbituraat, zoals pentobarbitalnatrium of fenobarbital).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psychoanaleptica, xanthinederivaten, ATC-code: N06BC01

Werkingsmechanisme

Cafeïne is qua structuur verwant aan de methylxanthinen theofylline en theobromine.

De meeste effecten zijn toegeschreven aan antagonisme van adenosinereceptoren, zowel subtype A₁ als A_{2A}, wat werd aangetoond in receptorbindingstests en waargenomen bij concentraties die in de buurt liggen van de concentraties die bij deze indicatie therapeutisch werden bereikt.

Farmacodynamische effecten

Cafeïne werkt voornamelijk prikkelend op het czs. Dit is de basis van het effect van cafeïne op apneu bij prematuren. Hiervoor zijn verschillende werkingsmechanismen voorgesteld, waaronder: (1) prikkeling van het ademhalingscentrum, (2) een verhoogde minuutventilatie, (3) een verlaagde drempel voor hypercapnie, (4) een verhoogde respons op hypercapnie, (5) een verhoogde skeletspiertonus, (6) verminderde vermoeidheid van het middenrif, (7) een snellere stofwisseling en (8) een verhoogd zuurstofverbruik.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid van cafeïnegitraat is onderzocht in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek, waarin cafeïnegitraat werd vergeleken met placebo bij 85 te vroeg geboren baby's (zwangerschapsduur 28 tot < 33 weken) met apneu bij prematuren. De baby's kregen een oplaaddosis van 20 mg/kg cafeïnegitraat intraveneus. Vervolgens werd een dagelijkse onderhoudsdosis van 5 mg/kg cafeïnegitraat ofwel intraveneus ofwel oraal (door een voedingssonde) toegediend gedurende maximaal 10-12 dagen. Het protocol stond toe dat baby's werden 'gered' met een open-labelbehandeling met cafeïnegitraat als hun apneu niet onder controle kon worden gebracht. In dat geval kregen baby's een tweede oplaaddosis van 20 mg/kg cafeïnegitraat na behandelingsdag 1 en vóór behandelingsdag 8.

Er waren meer dagen zonder enige aanval van apneu in de groep met cafeïnegitraatbehandeling (3,0 dagen, *versus* 1,2 dagen voor placebo; $p=0,005$). Ook was er een hoger percentage patiënten zonder aanvallen van apneu gedurende ≥ 8 dagen (cafeïne 22% *versus* placebo 0%).

In een recent groot placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek ($n=2.006$) werden de resultaten op korte en lange termijn (18-21 maanden) onderzocht bij premature baby's die met cafeïnegitraat werden behandeld. Tot cafeïnegitraat gerandomiseerde baby's kregen een intraveneuze oplaaddosis van 20 mg/kg, gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 5 mg/kg. Als de apneu persisteerde, kon de dagelijkse onderhoudsdosis worden opgehoogd tot maximaal 10 mg/kg cafeïnegitraat. De onderhoudsdosis werd wekelijks aangepast aan veranderingen in lichaamsgewicht en kon oraal worden toegediend zodra de baby een volledige enterale voeding verdroeg. Door de cafeïnebehandeling daalde het percentage bronchopulmonale dysplasie [oddsratio (95%-BI) 0,63 (0,52 tot 0,76)] en verbeterde het overlevingspercentage zonder invaliditeit op het gebied van neurologische ontwikkeling [oddsratio (95%-BI) 0,77 (0,64 tot 0,93)].

De omvang en richting van het cafeïne-effect op overlijden en invaliditeit verschilde op grond van de mate van ademhalingsondersteuning die baby's nodig hadden bij randomisatie, wat wijst op meer voordeel voor de ondersteunde baby's [oddsratio (95%-BI) voor overlijden en invaliditeit, zie onderstaande tabel].

Overlijden of invaliditeit per subgroep ademhalingsondersteuning bij aanvang van onderzoek

Subgroepen	Oddsratio (95%-BI)
Geen ondersteuning	1,32 (0,81 tot 2,14)
Niet-invasieve ondersteuning	0,73 (0,52 tot 1,03)
Endotracheale buis	0,73 (0,57 tot 0,94)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cafeïnegitraat is gemakkelijk te ontbinden in waterige oplossingen. Het citraatdeel wordt snel afgebroken bij infusie of inname.

Absorptie

De werkzaamheid van cafeïne afkomstig uit cafeïnegitraat begint binnen enkele minuten na het starten van infusie. Na orale toediening van 10 mg cafeïnebase/kg lichaamsgewicht aan te vroeg geboren

neonaten, varieerde de piekplasmaconcentratie cafeïne (C_{\max}) tussen 6 en 10 mg/l en varieerde de gemiddelde tijd om de piekconcentratie (t_{\max}) te bereiken van 30 min tot 2 uur. De mate van resorptie wordt niet beïnvloed door flesvoeding, maar t_{\max} kan worden verlengd.

Distributie

Cafeïne wordt snel naar de hersenen verspreid na toediening van cafeïnecitraat. Cafeïneconcentraties in de hersenvloeistof van te vroeg geboren neonaten benaderen hun plasmaspiegels. Het gemiddelde verspreidingsvolume (V_d) van cafeïne bij baby's (0,8-0,9 l/kg) is licht hoger dan dat bij volwassenen (0,6 l/kg). Gegevens over plasma-eiwitbinding zijn niet beschikbaar voor neonaten of baby's. Bij volwassenen is de gerapporteerde gemiddelde plasma-eiwitbinding *in vitro* ongeveer 36%.

Cafeïne komt gemakkelijk via de placenta in de foetale bloedsomloop terecht en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

De cafeïnestofwisseling bij te vroeg geboren neonaten is zeer beperkt vanwege hun onrijpe leverenzymstelsel en het grootste deel van de werkzame stof verlaat het lichaam dan ook samen met de urine. Levercytochroom P450 1A2 (CYP1A2) is betrokken bij de biotransformatie van cafeïne bij oudere personen.

Bij te vroeg geboren neonaten is interconversie tussen cafeïne en theofylline gerapporteerd; de cafeïnespiegels zijn ongeveer 25% van de theofyllinespiegels na toediening van theofylline en ongeveer 3-8% van de toegediende cafeïne wordt naar verwachting omgezet in theofylline.

Eliminatie

Bij jonge kinderen gaat de eliminatie van cafeïne veel langzamer dan bij volwassenen vanwege een onrijpe lever- en/of nierfunctie. Bij neonaten verloopt de cafeïneklaring bijna volledig via nieruitscheiding. De gemiddelde halfwaardetijd ($t_{1/2}$) en het deel dat onveranderd in de urine wordt uitgescheiden (A_e) van cafeïne bij baby's vertonen een omgekeerde relatie met de zwangerschapsduur/postmenstruele leeftijd. Bij neonaten is de $t_{1/2}$ ongeveer 3-4 dagen en de A_e is ongeveer 86% (binnen 6 dagen). Tegen de leeftijd van 9 maanden benadert de cafeïnestofwisseling die van volwassenen ($t_{1/2} = 5$ uur en $A_e = 1\%$).

Onderzoeken naar de farmacokinetiek van cafeïne bij neonaten met lever- of nierinsufficiëntie zijn niet uitgevoerd.

In aanwezigheid van een aanzienlijke nierfunctiestoornis is, gezien de verhoogde kans op ophoping, een verlaagde dagelijkse onderhoudsdosis cafeïne nodig en de doseringen moeten worden geleid door metingen van cafeïne in het bloed. Bij prematuren met cholestatische hepatitis is een verlengde halfwaardetijd voor cafeïne-eliminatie met een verhoging van de plasmaspiegels boven de normale variatielimiet gevonden, wat vraagt om bijzondere voorzichtigheid bij het bepalen van de dosering voor deze patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een belangrijk risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering van cafeïne. Bij hoge doseringen werden bij knaagdieren echter convulsies opgewekt. Bij therapeutische doseringen werden enkele gedragsveranderingen bij pasgeboren ratten opgewekt, het waarschijnlijkst ten gevolge van een verhoogde expressie van adenosinereceptoren die tot op volwassen leeftijd voortduurde. Er is aangetoond dat cafeïne geen mutagene en oncogene risico's oplevert. Teratogeen vermogen en teratogene effecten op de voortplanting waargenomen bij dieren zijn niet relevant voor de indicatie bij de populatie te vroeg geboren baby's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of tegelijk in dezelfde intraveneuze lijn worden toegediend met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 Sentejn

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na opening van de ampul worden gebruikt.

Chemische en fysische compatibiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel, wanneer het wordt toegediend met oplossingen voor infusie, onmiddellijk na verdunning door middel van een aseptische techniek worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul van 1 ml van type I helder glas
gecodeerd met 2 blauwe ringen.
Verpakkingsgrootte van 50 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Een aseptische techniek moet de hele tijd strikt in acht worden genomen bij het werken met het geneesmiddel omdat er geen conserveringsmiddel aanwezig is.

Gencebok moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op minuscule deeltjes en verkleuring. Ampullen met verkleurde oplossing of zichtbare kleine deeltjes moeten worden afgevoerd.

Gencebok kan ofwel onverdund ofwel verdund in steriele oplossingen voor infusie worden gebruikt, zoals glucose 50 mg/ml (5%), of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of calciumgluconaat 100 mg/ml (10%) onmiddellijk nadat het uit de ampul is opgezogen.

De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Onverdunde en verdunde parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op minuscule deeltjes en verkleuring. De oplossing mag niet worden gebruikt als die is verkleurd of als er kleine deeltjes in aanwezig zijn.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Eventuele niet-gebruikte resten die in de ampul zijn achtergebleven, moeten worden afgevoerd. Niet-gebruikte resten mogen niet worden bewaard voor latere toediening.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1465/001

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte.

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. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal met de bevoegde nationale autoriteiten tot overeenstemming komen over de definitieve tekst van een kaart die geschikt is voor weergave op neonatale intensivereafdelingen. De kaart zal de volgende sleutelementen bevatten en aan alle neonatale intensivereafdelingen worden

verstrekt waar het geneesmiddel na het lanceren van het geneesmiddel waarschijnlijk zal worden gebruikt:

- Dat Gencebok bestemd is voor de behandeling van primaire apneu
- Dat behandeling met Gencebok moet plaatsvinden op een neonatale intensivereafdeling en gestart en gesuperviseerd moet worden door een arts die ervaren is in neonatale intensive care
- Bijzonderheden betreffende oplaad- en onderhoudsdoses en dat zich vanwege de lange halfwaardetijd cafeïne in premature neonaten kan ophopen
- Dat de dosis cafeïne uitgedrukt als cafeïnebase de helft is van de dosis cafeïne uitgedrukt als cafeïnecitraat (10 mg cafeïnecitraat is gelijk aan 5 mg cafeïnebase) en dat de recepten duidelijk moeten aangeven dat cafeïnecitraat moet worden toegediend
- Dat Gencebok 10 mg cafeïnecitraat, gelijk aan 5 mg cafeïnebase, bevat en dient te worden toegediend overeenkomstig het volgende doseringsschema:

	Dosis cafeïnecitraat (volume)	Dosis cafeïnecitraat (mg/kg lichaamsgewicht)	Toediening	Frequentie
Oplaad- dosering	2,0 ml/kg lichaams- gewicht	20 mg/kg lichaamsgewicht	Intraveneuze infusie (in 30 minuten)	Eenmalig
Onder- houds- dosering*	0,5 ml/kg lichaams- gewicht	5 mg/kg lichaamsgewicht	Intraveneuze infusie (in 10 minuten) of via orale toediening	Elke 24 uur*

* Te beginnen 24 uur na de oplaaddosis

- Dat het geneesmiddel onmiddellijk na het openen van de ampul dient te worden gebruikt en dat ongebruikt in de ampul achtergebleven geneesmiddel dient te worden afgevoerd
- Dat wellicht uitgangsplasmaconcentraties moeten worden bepaald vanwege het verhoogde risico op toxiciteit als
 - o De neonat eerder behandeld is met theofylline
 - o De moeder vóór de bevalling of het geven van borstvoeding grote hoeveelheden cafeïne heeft geconsumeerd
- Dat cafeïne en theofylline niet gelijktijdig mogen worden gebruikt
- Dat als cafeïne en doxapram gelijktijdig worden gebruikt de patiënt zorgvuldig moet worden bewaakt
- Dat extra controle van cafeïne in plasma en dosisaanpassing nodig kunnen zijn in risicovolle situaties, zoals bij preterm baby's:
 - o Met cholestatische hepatitis
 - o Met een significante nierfunctiestoornis
 - o Met epileptische aanvallen
 - o Met hartziekte
 - o Geboren na minder dan 28 weken zwangerschap en/of met een lichaamsgewicht < 1.000 g, in het bijzonder wanneer parenterale voeding wordt toegediend
 - o Met comedatie waarvan bekend is dat het cafeïnemetabolisme erdoor wordt verstoord

- Dat hartaandoeningen (met inbegrip van aritmieën) kunnen ontstaan bij neonaten met een preëxistente hartziekte
- Dat alle verdachte bijwerkingen moeten worden gerapporteerd overeenkomstig de nationale eisen voor melding van bijwerkingen
- In het bijzonder als vermoed wordt dat convulsies, epileptische aanvallen, necrotiserende enterocolitis, cafeïneonthoudingsverschijnselen, medisch abnormale daling van de gewichtstoename van de baby of interacties met andere geneesmiddelen verband houden met het gebruik van cafeïnecitraat, dienen deze te worden gerapporteerd aan <lokale naam en adres van Gennisium Pharma invoegen>.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Gencebok 10 mg/ml oplossing voor infusie
Cafeïnegitraat
(gelijk aan 5 mg/ml cafeïnebase)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ampul van 1 ml bevat 10 mg cafeïnegitraat (gelijk aan 5 mg cafeïnebase).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
50 ampullen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik
Oraal gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6 EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Onmiddellijk na opening en verdunning gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Eventuele niet-gebruikte oplossing verwijderen.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1465/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

AMPULETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gencebok 10 mg/ml infusie
Cafeïncitraat
(gelijk aan 5 mg/ml cafeïnebase)
IV/oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 mg/1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Gencebok 10 mg/ml oplossing voor infusie cafeïncitraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor uw pasgeborene.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts van uw baby.
- Krijgt uw pasgeborene last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw pasgeborene een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts van uw baby.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Gencebok en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet aan uw baby geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Gencebok en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Gencebok bevat de werkzame stof cafeïncitraat, die het centrale zenuwstelsel prikkelt. Het middel behoort tot een groep geneesmiddelen die methylxanthinen worden genoemd.

Gencebok wordt gebruikt voor de behandeling van onderbroken ademhaling bij te vroeg geboren baby's (primaire apneu bij premature pasgeborenen).

Deze korte perioden waarin premature baby's stoppen met ademen, komen doordat hun ademhalingscentra niet volledig zijn ontwikkeld.

Dit geneesmiddel bleek het aantal episoden van onderbroken ademhaling te verminderen bij premature pasgeborenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet aan uw baby geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Uw pasgeborene is allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts van uw baby voordat uw pasgeborene dit middel krijgt.

Voordat u de behandeling van apneu bij te vroeg geboren met Gencebok start, moeten andere oorzaken van apneu zijn uitgesloten of goed zijn behandeld door de arts van uw baby.

Gencebok moet met voorzichtigheid worden gebruikt. Vertel het de arts van uw baby:

- als uw pasgeborene aan epileptische aanvallen lijdt
- als uw pasgeborene aan een hartaandoening lijdt
- als uw pasgeborene nier- of leverproblemen heeft
- als uw pasgeborene vaak regurgitatie heeft
- als uw pasgeborene meer urine produceert dan gewoonlijk

- als uw pasgeborene minder in gewicht toeneemt of minder voedsel inneemt
- als u (de moeder) cafeïne heeft genuttigd vóór de bevalling

Gebruikt uw pasgeborene nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw pasgeborene naast Gencebok nog andere geneesmiddelen, of heeft uw pasgeborene dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw pasgeborene binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts van uw baby.

Vertel het de arts van uw baby als uw pasgeborene eerder is behandeld met theofylline.

Gebruik de volgende geneesmiddelen niet tijdens de behandeling met Gencebok zonder de arts van uw baby te raadplegen. De arts moet mogelijk de dosering aanpassen of één van de geneesmiddelen door iets anders vervangen:

- theofylline (gebruikt voor de behandeling van ademhalingsmoeilijkheden)
- doxapram (gebruikt voor de behandeling van ademhalingsmoeilijkheden)
- cimetidine (gebruikt voor de behandeling van maagaandoeningen)
- ketoconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
- fenobarbital (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
- fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epilepsie)

Dit geneesmiddel kan de kans op ernstige darmaandoeningen met bloederige ontlasting (necrotiserende enterocolitis) vergroten, wanneer het wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen voor het behandelen van maagaandoeningen (zoals antihistamine-H2-receptorblokkers of protonpompremmers die de afscheiding van maagzuur verminderen).

Zwangerschap en borstvoeding

Als u (de moeder) borstvoeding geeft terwijl uw baby met Gencebok wordt behandeld, mag u geen koffie drinken of andere producten gebruiken waarin veel cafeïne zit, want cafeïne gaat over in de moedermelk.

Gencebok bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gencebok dient uitsluitend te worden gebruikt in een neonatale intensive care unit waar voldoende faciliteiten beschikbaar zijn voor patiëntentoezicht en -bewaking. Met een behandeling moet worden gestart onder supervisie van een ervaren arts op het gebied van neonatale intensive care.

Dosering

De arts van uw baby schrijft de juiste hoeveelheid Gencebok voor op basis van het gewicht van uw baby.

De begin dosis is 20 mg per kg lichaamsgewicht (gelijk aan 2 ml per kg lichaamsgewicht).

De onderhoudsdosis is 5 mg per kg lichaamsgewicht (gelijk aan 0,5 ml per kg lichaamsgewicht) elke 24 uur.

Toedieningsweg en wijze van toediening

Gencebok wordt toegediend via gecontroleerde intraveneuze infusie, met een spuitpomp of ander volumetrisch infusiehulpmiddel. Deze methode is ook bekend als 'infuus'.

Sommige doses (onderhoudsdoses) kunnen oraal worden toegediend.

Het kan nodig zijn dat de arts van uw baby besluit de cafeïnespiegels in een bloedtest periodiek te controleren gedurende de hele behandeling om toxiciteit te voorkomen.

Duur van de behandeling

De arts van uw baby bepaalt hoe lang bij uw pasgeborene de behandeling met Gencebok moet worden voortgezet.

Als uw baby 5 tot 7 dagen geen aanvallen van onderbroken ademhaling meer heeft, stopt de arts de behandeling.

Heeft uw pasgeborene te veel van dit middel gekregen?

Uw pasgeborene kan last krijgen van koorts, een snelle ademhaling (tachypneu), nervositeit, spierbevingen, braken, hoge bloedglucosespiegels (hyperglykemie), lage bloedspiegels kalium (hypokaliëmie), hoge bloedspiegels van bepaalde chemische stoffen (ureum), een verhoogd aantal van bepaalde cellen (leukocyten) in het bloed en epileptische aanvallen als hij/zij meer cafeïnecitraat krijgt dan hij/zij zou mogen.

Als dit gebeurt, moet de behandeling met Gencebok onmiddellijk worden gestaakt en moet de arts van uw baby de overdosis behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts van uw baby.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het is echter moeilijk deze te onderscheiden van vaak voorkomende complicaties bij premature baby's en complicaties die het gevolg zijn van de aandoening.

Tijdens de behandeling met Gencebok kan uw pasgeborene enkele van de volgende reacties ondervinden:

Ernstige bijwerkingen

Bijwerkingen waarbij de frequentie niet met de beschikbare gegevens kan worden bepaald
- ernstige darmaandoening met bloederige ontlasting (necrotiserende enterocolitis)

De arts van uw baby kan binnen de context van de algemene klinische beoordeling de volgende andere bijwerkingen ook als ernstig beschouwen.

Andere bijwerkingen

Vaak gemelde bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 10 personen treffen)

- lokale ontstekingsreacties op de infusieplaats
- hartstoornissen, zoals snelle hartslag (tachycardie)
- veranderingen van suikergehalte in bloed of serum (hyperglykemie)

Soms gemelde bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 100 personen treffen)

- prikkeling van het centrale zenuwstelsel, zoals stuip trekkingen
- hartstoornissen, zoals onregelmatige hartslag (aritmie)

Zelden gemelde bijwerkingen (kunnen maximaal 1 op de 1.000 personen treffen)

- allergische reacties

Bijwerkingen waarbij de frequentie niet met de beschikbare gegevens kan worden bepaald

- infectie in de bloedbaan (sepsis)

- veranderingen van suikergehalte in bloed of serum (hypoglykemie), groeiachterstand, voedingsintolerantie
- prikkeling van het centrale zenuwstelsel, zoals prikkelbaarheid, nervositeit en rusteloosheid; hersenletsels
- doofheid
- regurgitatie, toename van maagspiraat
- toename van urinestroom, toename van bepaalde urinebestanddelen (natrium en calcium)
- veranderingen in bloedtests (verlaagde hemoglobinespiegels na langdurige behandeling en verlaagd schildklierhormoon aan het begin van de behandeling)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw pasgeborene last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts van uw baby. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket.

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Ampullen van alle parenterale oplossingen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op minuscule deeltjes. Het geneesmiddel moet onmiddellijk na opening van de ampullen worden gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cafeïnegecitraat.

Elke ml bevat 10 mg cafeïnegecitraat (gelijk aan 5 mg/ml cafeïnebase).

Elke ampul van 1 ml bevat 10 mg cafeïnegecitraat (gelijk aan 5 mg cafeïnebase).

De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuur, natriumcitraat en water voor injecties.

Hoe ziet Gencebok eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Gencebok is een oplossing voor infusie.

Gencebok is een heldere, kleurloze oplossing, geleverd in glazen ampullen gecodeerd met 2 blauwe ringen. Elke doos bevat 50 ampullen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Frankrijk

Fabrikant (vrijgifte van batch)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Frankrijk

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Nordic Prime ApS
Tlf: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Deutschland

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

Eesti

UAB PharmaDIA
Tel: +370 69 94 76 12
info@pharmadia.eu

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: +30 213 02 33 913
info@specialtytherapeutics.gr

España

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

France

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

Lietuva

UAB PharmaDIA
Tel: +370 69 94 76 12
info@pharmadia.eu

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino
Tel: +365 2134 3270
info@cherubino.com.mt

Nederland

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

Norge

Nordic Prime ApS
Tlf: +45 75 15 13 40
info@nordicprime.dk

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Gennisium Pharma
Tel: +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

Specialty Therapeutics IKE
Τηλ: + 30 213 02 33 913
info@specialtytherapeutics.gr

Latvija

UAB PharmaDIA
Tel: +370 69 94 76 12
info@pharmadia.eu

România

Euromedex
Tel: 0745.038.006
medinfo_romania@euromedex.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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Raadpleeg voor meer informatie de bijgevoegde Samenvatting van de productkenmerken van Gencebok.