

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gencebok 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 10 mg koffeinsitrat (tilsvarende 5 mg koffein)

Hver 1 ml ampulle inneholder 10 mg koffeinsitrat (tilsvarende 5 mg koffein)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs, vandig oppløsning med en pH på 4,8 og en osmolalitet på 65 - 95 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av primær apné hos premature barn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med koffeinsitrat bør bare settes i gang under tilsyn av en lege som har erfaring med intensivbehandling av nyfødte. Behandlingen bør bare utføres i en intensivavdeling for nyfødte der det er tilstrekkelig utstyr tilgjengelig for overvåking og oppfølging av pasienter.

Dosering

Det anbefalte doseregime for barn som ikke tidligere er behandlet, er en startdose på 20 mg koffeinsitrat per kg kroppsvekt gitt ved sakte intravenøs infusjon over 30 minutter ved bruk av en sprøyteinfusjonspumpe eller annet doseringsutstyr for infusjon. Etter et opphold på 24 timer gis vedlikeholdsdoser på 5 mg per kg kroppsvekt ved sakte intravenøs infusjon over 10 minutter hver 24. time. Alternativt gis det peroralt vedlikeholdsdoser på 5 mg per kg kroppsvekt med et kateter gjennom nesen ned i magen hver 24. time.

Den anbefalte startdosen og likevektsdose for koffeinsitrat er oppgitt i tabellen nedenfor og forklarer forholdet mellom injeksjonsvolum og administrert dose uttrykt som koffeinsitrat.

Dosen uttrykt som koffeinbase er halvparten av dosen uttrykt som koffeinsitrat (10 mg koffeinsitrat tilsvarer 5 mg koffeinbase).

	Dose koffeinsitrat (volum)	Dose koffeinsitrat (mg/kg kroppsvekt)	Administrasjonsvei	Frekvens
Startdose	2,0 ml/kg kroppsvekt	20 mg/kg kroppsvekt	Intravenøs infusjon (i 30 minutter)	En gang
Vedlikeholdsdose*	0,5 ml/kg kroppsvekt	5 mg/kg kroppsvekt	Intravenøs infusjon (i 10 minutter) eller gitt peroralt	Hver 24. time*

* Begynner 24 timer etter startdosen.

Hos for tidlig nyfødte spedbarn med utilstrekkelig klinisk respons på anbefalt startdose, kan det gis en ny startdose på maksimalt 10–20mg/kg kroppsvekt etter 24 timer.

Høyere vedlikeholdsdoser på 10 mg/kg kroppsvekt kan vurderes ved utilstrekkelig respons, men det må tas hensyn til muligheten for akkumulering av koffein på grunn av den lange halveringstiden hos premature nyfødte spedbarn, samt den progressivt økende kapasiteten til å metabolisere koffein i forhold til postmenstruell alder (se pkt. 5.2). Når det er klinisk indisert, skal koffeinnivåene i plasma overvåkes. Det kan være diagnosen apné hos premature barn må revurderes hvis pasienten ikke responderer tilstrekkelig på en ekstra startdose eller en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag (se pkt. 4.4).

Dosejustering og monitorering

Det kan være nødvendig å kontrollere plasmakonsentrasjonen av koffein regelmessig under hele behandlingen i tilfelle ufullstendig klinisk respons eller tegn på toksisitet.

I tillegg kan det være nødvendig å justere dosene i henhold til medisinsk vurdering etter rutinekontroll av plasmakonsentrasjoner i risikosituasjoner slik som:

- svært premature barn (<28 uker svangerskap og/eller kroppsvekt (<1000 g), spesielt når barnet får parenteral næringstilførsel
- barn med nedsatt lever- og nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2)
- barn som får anfall
- barn med kjent og klinisk signifikant hjertesykdom
- barn som får samtidig administrasjon av legemidler som er kjent for å interferere med koffeinmetabolisme (se pkt. 4.5)
- barn med mødre som inntar koffein under amming
- Det er anbefalt å måle basislinjen for koffeinnivået hos:
- barn med mødre som kan ha inntatt store mengder koffein før fødselen (se pkt. 4.4)
- barn som tidligere er blitt behandlet med teofyllin som metaboliseres til koffein.

Koffein har en forlenget halveringstid hos premature barn og det er muligheter for akkumulering, noe som kan gjøre det nødvendig å kontrollere barn som er behandlet over lengre tid (se pkt. 5.2).

Blodprøver for kontroll bør tas rett før neste dose i tilfeller med manglende terapeutisk effekt og 2-4 timer etter den foregående dosen når det er mistanke om toksisitet.

Selv om terapeutisk konsentrasjonsområde av koffein i plasma ikke er oppgitt i litteraturen, ligger koffeinnivåene i studier i forbindelse med positiv klinisk effekt i området 8-30 mg/l, og det er normalt ikke noen betenkeligheter for sikkerheten ved konsentrasjoner under 50 mg/l.

Varigheten av behandlingen

Den optimale varighet av behandlingen er ikke bestemt. I en ny stor multisenterstudie med premature nyfødte spedbarn ble det rapportert en median behandlingsperiode på 37 dager.

I klinisk praksis fortsetter vanligvis behandlingen inntil barnet har nådd en post-menstruell alder på 37 uker; den alderen da apné hos premature vanligvis forsvinner spontant. Denne grensen kan imidlertid revideres i henhold til klinisk vurdering i individuelle tilfeller avhengig av responsen på behandlingen, fortsatt tilstedeværelse av apnéepisoder til tross for behandlingen, eller andre kliniske vurderinger. Det er anbefalt at administrering av koffeinsitrat bør stoppes når pasienten har 5-7 dager uten noe vesentlig anfall av apné.

Dersom pasienten har residiverende apné, kan administrasjon av koffeinsitrat startes opp igjen med enten en vedlikeholdsdose eller halv startdose avhengig av tidsintervallet fra stopp med koffeinsitrat og residiverende apné.

På grunn av sakte eliminering av koffein i denne pasientgruppen er det ikke behov for noen gradvis dosereduksjon ved stansing av behandling.

Da det er en risiko for tilbakefall av apné etter avsluttet koffeinsitratbehandling bør kontroll av pasienten fortsette i omtrent en uke.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Det finnes begrenset erfaring fra pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon. En sikkerhetsstudie etter godkjennelse viste at frekvensen av bivirkninger hos et lite antall svært premature barn med nedsatt nyre/leverfunksjon var høyere i forhold til premature barn uten nedsatt organfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ved nedsatt nyrefunksjon er det en øket fare for akkumulering. Det er nødvendig med en redusert daglig vedlikeholdsdose med koffeinsitrat og dosen bør justeres etter målinger av koffeinsitrat i plasma.

Hos svært premature barn er clearance av koffein ikke avhengig av leverfunksjonen.

Koffeinmetabolismen i leveren utvikles gradvis i ukene etter fødselen. For eldre barn kan leversykdom indikere at det er nødvendig å kontrollere koffeinnivåene i plasma og kan kreve dosejusteringer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Koffeinsitrat kan administreres ved intravenøs infusjon eller peroralt. Legemidlet må ikke administreres ved intramuskulær, subkutan, intratekal eller intraperitoneal injeksjon.

Når koffeinsitrat gis intravenøst bør det kun gis ved en kontrollert intravenøs infusjon ved å bruke sprøyteinfusjonspumpe eller annet doseringsutstyr for infusjon. Koffeinsitrat kan brukes enten uten fortynning eller ved fortynning med steril infusjonsvæske, oppløsning, slik som glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalsiumglukonat 100 mg/ml (10 %) umiddelbart etter uttak fra ampullen (se pkt 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Apné

Apné hos premature barn er en utelukkelsesdiagnose. Andre årsaker til apné (f.eks. CNS-sykdommer, primære lungesykdommer, anemi, sepsis, metabolismeforstyrrelser, kardiovaskulære unormaliteter eller obstruktiv apné) bør utelukkes eller behandles adekvat før oppstart av behandling med koffeinsitrat. Manglende respons ved koffeinbehandling (bekreftes om nødvendig ved måling av nivået i plasma) kan tyde på en annen årsak til apné.

Koffeinformbruk

Hos nyfødte spedbarn av mødre som har inntatt store mengder koffein før fødselen, bør basislinjen for koffein i plasma bli målt før oppstart av behandling med koffeinsitrat da koffein lett krysser placenta inn i fostersirkulasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ammende mødre til nyfødte som behandles med koffeinsitrat, bør ikke innta mat, drikke eller legemidler som inneholder koffein (se pkt. 4.6) da koffein skilles ut i morsmelk (se pkt 5.2).

Teofyllin

Hos nyfødte spedbarn som tidligere er behandlet med teofyllin, bør basislinjen for konsentrasjonen av koffein i plasma måles før oppstart av behandling med koffeinsitrat da for tidlig fødte barn metaboliserer teofyllin til koffein.

Anfall

Koffein er et sentralstimulerende middel, og anfall er blitt rapportert i tilfeller av overdose med koffein. Ekstrem forsiktighet må utvises dersom koffeinsitrat gis til barn med sykdommer med anfall.

Kardiovaskulære reaksjoner

Koffein er vist å øke hjerterefrekvensen, venstre ventrikel-output og slagvolum i publiserte studier. Koffeinsitrat bør derfor brukes med forsiktighet hos nyfødte med kjent kardiovaskulær sykdom. Det er

vist at koffein forårsaker takyarytmier hos mottakelige individer. Hos nyfødte er dette vanligvis en enkel sinustakykardi. Dersom det har vært noen uvanlige rytmeforstyrrelser ved kardiokografi (CTG) før barnet blir født, må koffeinsitrat administreres med forsiktighet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Koffeinsitrat bør gis med forsiktighet til for tidlig fødte spedbarn med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En sikkerhetsstudie etter godkjenning viste at frekvensen av bivirkninger hos et lite antall svært premature barn med nedsatt nyre/leverfunksjon var høyere i forhold til premature barn uten nedsatt organfunksjon (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Dosene bør justeres ved kontroll av koffeinkonsentrasjonen i plasma for å unngå toksisitet i denne pasientgruppen.

Nekrotiserende enterokolitt

Nekrotiserende enterokolitt er en vanlig årsak til morbiditet og mortalitet hos premature nyfødte spedbarn. Det er rapporter om en mulig forbindelse mellom bruk av metylxantiner og utvikling av nekrotiserende enterokolitt. En årsakssammenheng mellom bruk av koffein og andre metylxantiner og nekrotiserende enterokolitt er imidlertid ikke fastslått. Som for alle for tidlig fødte bør de som behandles med koffeinsitrat overvåkes nøye for utvikling av nekrotiserende enterokolitt (se pkt 4.8).

Koffeinsitrat bør brukes med forsiktighet hos barn som lider av gastro-øsofagal refluks da behandlingen kan forsterke denne tilstanden.

Koffeinsitrat forårsaker en generell økning i metabolismen, og dette kan resultere i høyere energi- og næringskrav under behandlingen.

Diuresen og elektrolytt-tap induert av koffeinsitrat kan nødvendiggjøre en korreksjon av væske- og elektrolyttforstyrrelser.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det skjer omdanning begge veier mellom koffein og teofyllin hos for tidlig fødte spedbarn. Disse virkestoffene skal ikke brukes samtidig.

Cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) er det viktigste enzymet i metabolismen av koffein hos mennesker. Koffein kan derfor interagere med virkestoffer som er substrat for CYP1A2, hemmer CYP1A2 eller induserer CYP1A2. Koffeinmetabolismen hos for tidlig fødte spedbarn er imidlertid begrenset på grunn av deres immature leverenzymssystemer.

Det foreligger få data om interaksjoner mellom koffein og andre virkestoffer hos for tidlig fødte spedbarn, men det kan være nødvendig med lavere doser koffeinsitrat etter samtidig administrering av virkestoffer som er rapportert å nedsette koffeinelimineringen hos voksne (f.eks. cimetidin og ketokonazol), og høyere koffeinsitratdoser kan være nødvendig etter samtidig administrering av virkestoffer som øker koffeinelimineringen (f.eks. fenobarbital og fenytoin). Der det er tvil om mulige interaksjoner, bør koffeinkonsentrasjonen i plasma måles.

Da bakteriell overvekst i tarmen er forbundet med utviklingen av nekrotiserende enterokolitt, kan administrering av koffeinsitrat sammen med legemidler som undertrykker magesyresekresjon (antihistamin H2-reseptorblokkere eller protonpumpehemmere) i teorien øke risikoen for nekrotiserende enterokolitt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig bruk av koffein og doksapram kan forsterke deres stimulerende effekt på hjerte, lunge og sentralnervesystem. Dersom samtidig bruk er indisert, må hjerterytmen og blodtrykket kontrolleres nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

I dyrestudier er det vist at koffein i høye doser er embryotoksisk og teratogent. Disse effektene er ikke relevante med hensyn til kortidsadministrasjon i gruppen for tidlig fødte barn (se pkt 5.3).

Amming

Koffein skilles ut i morsmelk og krysser lett placenta inn i fostersirkulasjonen (se pkt 5.2).

Ammende mødre av nyfødte spedbarn som blir behandlet med koffeinsitrat, bør ikke innta mat, drikke eller legemidler som inneholder koffein.

Hos nyfødte spedbarn til mødre som har inntatt store mengder koffein før fødselen, bør basislinjen for koffeinkonsentrasjonen i plasma måles før oppstart av behandling med koffeinsitrat (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Effekter på reproduksjonsevnen observert hos dyr er ikke relevante for indikasjonen hos premature nyfødte spedbarn (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den kjente farmakologien og toksikologien til koffein og andre metylxantiner forutsier de sannsynlige bivirkningene av koffeinsitrat. Effekter som er beskrevet omfatter CNS-stimulering slik som kramper, irritabilitet, rastløshet, skvettenhet, hjerteeffekter slik som takykardi, arytmi, hypertensjon og øket slagvolum, stoffskifte- og ernæringsforstyrrelser slik som hyperglykemi. Disse effektene er doserelaterte og kan nødvendiggjøre målinger av plasmanivåer samt dosereduksjon.

Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som kan være forbundet med koffeinsitrat og som er beskrevet i publisert litteratur og innhentet fra en sikkerhetsstudie etter godkjenning (korttids og langtids) er opplistet nedenfor etter organsystemklasse og standardisert betegnelse (MedDRA).

Frekvensen er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organsystemklasse	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjon	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi	Vanlige
	Hypoglykemi, trivselsproblemer, matintoleranse	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Kramper	Mindre vanlige
	Irritabilitet, skvettenhet, rastløshet, hjerneskade	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Døvhets	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige
	Arytmi	Mindre vanlige

	Øket venstre ventrikkeltømming og øket slagvolum	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Regurgitasjon, øket gastrisk aspirat, nekrotiserende enterokolitt	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Flebitt på infusjonsstedet, betennelse på infusjonsstedet	Vanlige
Undersøkelser	Øket urinutskilling, øket natrium og kalsium i urin, nedsatt hemoglobin, nedsatt tyroksin.	Ikke kjent

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nekrotiserende enterokolitt er en vanlig årsak til morbiditet og mortalitet hos for tidlig fødte spedbarn. Det er rapporter om mulig forbindelse mellom bruk av metylxantiner og utvikling av nekrotiserende enterokolitt. Det er imidlertid ikke påvist noen årsakssammenheng mellom bruk av koffein eller andre metylxantiner og nekrotiserende enterokolitt.

I et dobbelt-blind placebokontrollert studie med koffeinsitrat hos 85 for tidlig fødte barn (se pkt 5.1) ble nekrotiserende enterokolitt diagnostisert i blindfasen av studien hos to barn med aktiv behandling og en på placebo, og hos tre koffeinbehandlede barn under den åpne fasen av studien. Tre av barna som utviklet nekrotiserende enterokolitt under studien, døde. En stor multisenterstudie (n=2006) som undersøkte langtidsresultater hos premature barn behandlet med koffeinsitrat (se pkt 5.1), viste ingen øket frekvens av nekrotiserende enterokolitt i koffeingruppen sammenliknet med placebo. Som for alle for tidlig fødte barn bør de som behandles med koffeinsitrat, overvåkes nøye for utvikling av nekrotiserende enterokolitt se pkt 4.4).

Hjerneskode, kramper og døvhet ble observert, men opptrådte hyppigere i placebogruppen.

Koffein kan undertrykke erytropoietinsyntesen og således redusere hemoglobinkonsentrasjonen ved langvarig behandling.

Forbigående fall i tyroksin (T4) er blitt registrert hos barn ved oppstart av behandlingen, men disse har ikke vedvart under vedlikeholdsbehandling.

Tilgjengelige data tyder ikke på noen langsiktige bivirkninger hos koffeinbehandlede nyfødte med hensyn til nevrologisk utvikling, trivselsproblemer eller i det kardiovaskulære, gastrointestinale eller endokrine system. Koffein synes ikke å forsterke cerebral hypoksi eller forverre noen resulterende skade, men muligheten kan ikke utelukkes helt.

Andre spesielle populasjoner

I en sikkerhetsstudie etter godkjenning på 506 premature barn, behandlet med koffeinsitrat, har sikkerhetsdata blitt innsamlet fra 31 svært premature barn med nedsatt nyre/lever-funksjon.

Bivirkningene syntes å være hyppigere i denne undergruppen med nedsatt organfunksjon enn hos andre observerte barn med nedsatt organfunksjon. Hjertesykdommer (takykardi, inkludert ett enkelt tilfelle med arytmi) ble oftest rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdoser har publiserte koffeinnivåer i plasma variert fra omtrent 50 mg/l til 350 mg/l.

Symptomer

Tegn og symptomer rapportert i litteraturen etter koffeinoverdose hos for tidlig fødte barn, omfatter hyperglykemi, hypokalemi, fin tremor i ekstremiteter, rastløshet, hypertoni, opistotonus, toniske/kloniske bevegelser, anfall, takypné, takykardi, oppkast, mageirritasjon, gastrointestinale blødninger, pyreksi, skvettenhet, øket blodurea og øket antall hvite blodceller, formålsløse kjeve- og leppebevegelser. Ett tilfelle av overdose med komplikasjonen utvikling av intraventrikkulær blødning og langsiktige nevrologiske følgesykdommer, er blitt rapportert. Det er ikke rapportert dødsfall i forbindelse med koffeinoverdose hos for tidlig fødte barn.

Behandling

Behandling av koffeinoverdose er hovedsaklig symptomatisk og understøttende. Konsentrasjoner av kalium og glukose bør kontrolleres, og hypokalemi og hyperglykemi korrigeres.

Koffeinkonsentrasjonen i plasma er vist å avta etter utskiftingstransfusjon. Kramper kan behandles med intravenøs administrasjon av antikonvulsive legemidler (diazepam eller barbiturater slik som natriumpentobarbital eller fenobarbital).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:Psykoanaleptika, xantinderivater ATC-kode: N06BC01

Virkningsmekanisme

Koffein er strukturmessig beslektet med metylxantiner, teofyllin og teobromin. De fleste effektene skyldes antagonisme av adenosinreseptorer, både A₁- og A_{2A}-undergrupper, noe som er vist i reseptorbindingstester og observert i konsentrasjoner tilnærmet de som er oppnådd terapeutisk ved denne indikasjonen.

Farmakodynamiske effekter

Koffeins hovedvirkning er som sentralstimulerende middel. Dette er grunnlaget for effekten av koffein på apné hos premature spedbarn, og det er foreslått flere virkningsmekanismer, inkludert: (1) stimulering av det respiratoriske senter, (2) øket minuttvolum, (3) nedsatt terskel for hyperkapni, (4) øket respons for hyperkapni, (5) øket skjelettmuskeltonus, (6) nedsatt tretthet i diafragma, (7) øket metabolismehastighet og (8) øket oksygenforbruk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effektiviteten av koffeinsitrat ble vurdert i et multisenter, randomisert, dobbeltblind studie som sammenliknet koffeinsitrat med placebo hos 85 for tidlig fødte barn (svangerskap 28 til <33 uker) med apnoé hos premature. Spedarna fikk en startdose på 20 mg/kg koffeinsitrat intravenøst. En vedlikeholdsdose på 5 mg/kg koffeinsitrat ble deretter administrert enten intravenøst eller peroralt (via matsonde) i opptil 10-12 dager. Protokollen tillot barn å bli "reddet" med en "open-label" koffeinsitratbehandling dersom deres apné forble ukontrollert. I dette tilfellet fikk barna en ny startdose på 20 mg/kg koffeinsitrat etter behandling på dag 1 og før dag 8.

Det var flere dager uten apné under koffeinsitratbehandlingen (3,0 dager mot 1,2 dager for placebo, p=0,005). Det var også en høyere prosentdel av pasientene uten apné i ≥ 8 dager (koffein 22 % mot placebo 0 %).

En ny stor placebokontrollert multisenterstudie (n=2006) undersøkte kort- og langtids- (18-21 måneder) resultater hos premature barn som behandles med koffeinsitrat. Spedbarn som var randomisert til koffeinsitrat, fikk en intravenøs startdose på 20 mg/kg, etterfulgt av en daglig vedlikeholdsdose på 5 mg/kg. Hvis apnéproblemene vedvarte, kunne den daglige vedlikeholdsdosen økes til maksimalt 10 mg/kg med koffeinsitrat. Vedlikeholdsdosene ble justert ukentlig i forhold til endringer i kroppsvekten, og de kunne administreres oralt så snart barnet tålte fullstendig enteral næringstilførsel. Koffeinbehandling reduserte hyppigheten av bronkiopulmonær dysplasi [oddsratio

(95 % KI) 0,63 (0,52-0,76)] og forbedret overlevelsesraten uten invaliditet på grunn av nevrologisk utvikling [oddsratio (95 % KI) 0,77 (0,64-0,93)]. Størrelsen og retningen av koffeineffekten på død og invaliditet var forskjellig avhengig av graden av respiratorisk understøttelse barna trengte ved randomisering, noe som indikerte mer nytte for de understøttede barna [oddsratio (95 % KI) for død og invaliditet, se tabell nedenfor].

Død eller invaliditet i undergrupper med respiratorisk understøttelse ved start av studien

Undergrupper	Oddsratio (95 %KI)
Ingen understøttelse	1,32 (0,81 til 2,14)
Ikke-invasiv understøttelse	0,73 (0,52 til 1,03)
Endotrakeal intubasjon	0,73 (0,57 til 0,94)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Koffeinsitrat oppløses lett i vandig oppløsning. Sitratdelen blir raskt metabolisert ved infusjon eller oralt inntak.

Absorpsjon

Virkningen av koffein fra koffeinsitrat starter innen minutter etter oppstart av infusjonen. Etter oral administrasjon av 10 mg koffeinbase/kg kroppsvekt til for tidlig fødte spedbarn varierte maksimal koffeinkonsentrasjon i plasma (C_{max}) fra 6 til 10 mg/l, og midlere tid til maksimal konsentrasjon (t_{max}) varierte fra 30 minutter til 2 timer. Absorpsjonsmengden er ikke påvirket av mating med morsmelkerstatning, men t_{max} kan bli lengre.

Distribusjon

Koffein blir raskt distribuert i hjernen etter administrasjon av koffeinsitrat. Koffeinkonsentrasjonene i cerebrospinalvæsken hos for tidlig fødte spedbarn er tilnærmet lik deres plasmanivå. Midlere distribusjonsvolum (V_d) for koffein hos barn (0,8-0,9 l/kg) er litt høyere enn hos voksne (0,6 l/kg). Data for proteinbinding i plasma er ikke tilgjengelige for nyfødte eller spedbarn. Hos voksne er det rapportert at midlere binding til plasmaproteiner *in vitro* er ca. 36 %.

Koffein krysser lett placenta inn i fostersirkulasjonen og blir skilt ut i morsmelken.

Biotransformasjon

Koffeinmetabolismen hos for tidlig fødte spedbarn er meget begrenset på grunn av deres immature leverenzymssystem, og mesteparten av virkestoffet blir utskilt i urinen. Cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) i leveren medvirker til biotransformasjon av koffein hos eldre personer. Omdanning mellom koffein og teofyllin er blitt rapportert hos for tidlig fødte spedbarn. Koffeinnivåene er omtrent 25 % av teofyllinnivåene etter administrering av teofyllin og omtrent 3-8 % av koffein vil forventes å bli omdannet til teofyllin.

Eliminasjon

Hos småbarn er eliminasjonen av koffein mye saktere enn hos voksne på grunn av immatur lever- og/eller nyrefunksjon. Hos nyfødte skjer koffeinclearance nesten utelukkende ved utskilling i nyrene. Midlere halveringstid (t_{1/2}) og fraksjon av uforandret koffein i urinen (A_e) hos spedbarn er omvendt relatert til svangerskap/postmenstruell alder. Hos nyfødte er t_{1/2} omtrent 3-4 dager og A_e er omtrent 86 % (innen 6 dager). Ved 9 måneders alder nærmer metabolismen av koffein seg det en ser hos voksne (t_{1/2} = 5 timer og A_e = 1 %).

Studier som undersøker farmakokinetikken til koffein hos nyfødte med nedsatt lever- og nyrefunksjon, er ikke blitt utført.

Ved en betydelig nedsatt nyrefunksjon må en vurdere den økede mulighet for akkumulering, og det er nødvendig å redusere den daglige vedlikeholdsdosen av koffein, og dosen vurderes utifra målinger av koffein i blodet. Hos premature barn med kolestasisk hepatitt er det funnet en forlenget halveringstid

for koffeineliminasjon med en økning i plasmanivåer over de normale variasjonsgrenser, noe som tyder på at en må være spesielt forsiktig med doseringen hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen stor fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering av koffein. Kramper ble imidlertid induisert ved høye doser til gnagere. Ved terapeutiske doser ble noen adferdsforandringer hos nyfødte rotter induisert, mest sannsynlig som en konsekvens av øket adenosinreseptor-ekspresjon som vedvarte helt til voksen alder. Koffein ble vist å være uten mutagen og onkogen risiko. Teratogent potensiale og effekter på reproduksjonsevnen observert hos dyr, er ikke relevant for indikasjonen til for tidlig fødte barn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sitronsyremonohydrat
Natriumacetat
Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes eller administreres intravenøst sammen med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter at ampullen er åpnet skal legemidlet brukes umiddelbart.

Kjemisk og fysisk holdbarhet for den fortynnede oppløsningen er påvist å være 24 timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske årsaker skal legemidlet, når det blir administrert med infusjonsvæske, brukes umiddelbart etter fortynning ved en aseptisk teknikk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml ampulle av klart glass Type I, merket med 2 blå ringer.
Pakningsstørrelse på 50 ampuller

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det må benyttes streng aseptisk teknikk under håndtering av legemidlet da det ikke er tilsatt noe konserveringsmiddel.

Gencebok skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Ampuller som inneholder misfarget oppløsning eller synlige partikler skal kasseres.

Gencebok kan brukes enten ufortynnet eller fortynnet i sterile infusjonsvæske, oppløsning, slik som glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller kalsiumglukonat 100 mg/ml (10 %) umiddelbart etter uttak fra ampullen.

Den fortynnede oppløsningen skal være klar og fargeløs. Ufortynnede og fortynnede parenterale oppløsninger må kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller inneholder partikler.

Kun for engangsbruk. Eventuelt ubrukt innhold i ampullen skal kastes. Ubrukt innhold skal ikke spares til en senere administrasjon.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1465/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19 august 2020

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelse skal sammen med de nasjonale samordningsmyndighetene utarbeide endelig tekst på et kort egnet for visning på intensivavdelinger for nyfødte. Kortet skal ved lansering av legemidlet distribueres til alle intensivavdelinger for nyfødte der det er sannsynlig at legemidlet vil bli brukt, og det skal inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjon om at Gencebok brukes til behandling av primær apné.
- Informasjon om at behandling med Gencebok må skje ved en intensivavdeling for nyfødte, og at behandlingen må iverksettes og overvåkes av en lege som har erfaring med intensivbehandling av nyfødte.

- Informasjon om startdoser og vedlikeholdsdoser, samt informasjon om muligheten for akkumulering av koffein hos premature spedbarn på grunn av den lange halveringstiden.
- Informasjon om at dosen uttrykt som koffeinbase er halvparten av dosen uttrykt som koffeinsitrat (10 mg koffeinsitrat tilsvarer 5 mg koffeinbase), og at det må gå tydelig frem av resepten at det er koffeinsitrat som skal administreres.
- Informasjon om at Gencebok inneholder 10 mg koffeinsitrat som tilsvarer 5 mg koffeinbase og skal gis i henhold til følgende doseringsskjema:

	Dose koffeinsitrat (volum)	Dose koffeinsitrat (mg/kg kroppsvekt)	Administrasjonsvei	Frekvens
Startdose	2,0 ml/kg kroppsvekt	20 mg/kg kroppsvekt	Intravenøs infusjon (i 30 minutter)	Én gang
Vedlikeholdsdose*	0,5 ml/kg kroppsvekt	5 mg/kg kroppsvekt	Intravenøs infusjon (i 10 minutter) eller gitt peroralt	Hver 24. time

* Begynner 24 timer etter startdosen.

- Informasjon om at legemidlet skal brukes umiddelbart etter åpning av ampullen, og at ubrukt innhold i ampullen skal kastes.
- Informasjon om at det kan være nødvendig å måle basislinjen for konsentrasjon av koffein i plasma på grunn av økt risiko for toksisitet hvis
 - o den nyfødte tidligere er behandlet med teofyllin
 - o moren har inntatt store mengder koffein før fødselen eller før amming
- Informasjon om at koffein og teofyllin ikke bør brukes samtidig.
- Informasjon om at pasienten må overvåkes nøye hvis koffein og doksapram brukes samtidig.
- Informasjon om at det kan være nødvendig med ekstra overvåking av koffeinkonsentrasjonen i plasma samt justering av dosen i risikosituasjoner, for eksempel hos premature barn:
 - o med kolestatisk hepatitt
 - o med betydelig nedsatt nyrefunksjon
 - o som får anfall
 - o med hjertesykdom
 - o som er født før 28. svangerskapsuke og/eller har en kroppsvekt på < 1000 g, spesielt når barnet får parenteral næringstilførsel
 - o med samtidig administrasjon av legemidler som er kjent for å interferere med koffeinmetabolisme
- Informasjon om at hjerteproblemer (inkludert arytmier) kan oppstå hos nyfødte med allerede eksisterende hjertesykdom.
- Informasjon om at alle mistenkte bivirkninger må rapporteres i samsvar med nasjonale rapporteringskrav.
- Hvis kramper, anfall, nekrotiserende enterokolitt, symptomer og tegn på koffeinabstinens, medisinsk unormal reduksjon i barnets vektøkning, eller interaksjon med andre legemidler mistenkes å være forbundet med bruk av koffeinsitrat, er det spesielt viktig at disse rapporteres til Gennisium Pharma.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Gencebok 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning.
koffeinsitrat
(tilsvarende 5 mg/ml koffeinbase)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 1 ml ampulle inneholder 10 mg koffeinsitrat (tilsvarende 5 mg koffeinbase)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske
50 Ampuller

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøst bruk
Oralt bruk
Kun for engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Brukes umiddelbart etter åpning av ampullen eller fortynning.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

Ubrukt oppløsning skal kastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1465/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

LOT

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

AMPULLE-ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Gencebok 10 mg/ml infusjonsvæske
Koffeinsitrat
(tilsvarende 5 mg/ml av koffeinbase)
i.v./oralt

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Gencebok 10 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning koffeinsitrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for din nyfødte.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt barnets lege dersom spedbarnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Gencebok er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Gencebok
3. Hvordan du bruker Gencebok
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Gencebok
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Gencebok er og hva det brukes mot

Gencebok inneholder virkestoffet koffeincitrat, som er et sentralstimulerende legemiddel og tilhører en gruppe legemidler som kalles metylxantiner.

Gencebok blir brukt til behandling av avbrutt pusting hos premature barn (primær apné hos premature nyfødte).

Disse korte periodene når premature barn stopper å puste forårsakes av at spedbarnets pustesenter ikke er fullt utviklet.

Dette legemidlet har vist seg å redusere antall episoder med avbrutt pusting i premature nyfødte.

2. Hva du må vite før du bruker Gencebok

Bruk ikke Gencebok:

- dersom ditt nyfødte barn er allergisk overfor koffeinsitrat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med spedbarnets lege før den nyfødte får Gencebok.

Før oppstart med Gencebok for behandling av apné hos premature barn, må andre årsaker til apné kunne utelukkes eller bli forsvarlig behandlet av ditt spedbarns lege.

Gencebok må brukes med forsiktighet. Informer ditt spedbarns lege:

- dersom ditt nyfødte barn lider av anfall
- dersom ditt nyfødte barn lider av en hjertesykdom
- dersom ditt nyfødte barn har nyre-eller leverproblemer
- dersom ditt nyfødte barn har hyppige tilbakestrømming (f.eks. mageinnholdet kommer opp)
- dersom ditt nyfødte barn utskiller mer urin enn vanlig
- dersom ditt nyfødte barn har en redusert vektøkning eller matinntak
- dersom du (som mor) hadde inntak av koffein før fødselen

Andre legemidler og Gencebok

Snakk med barnets lege dersom din nyfødte tar, nylig har brukt eller kommer til å bruke andre legemidler.

Informér spedbarnets lege dersom din nyfødte tidligere har blitt behandlet med teofyllin.

Bruk ikke følgende legemidler under behandling med Gencebok uten å snakke med legen til barnet ditt. Legen kan trenge å justere dosen eller bytte ut et av legemidlene med et annet.

- teofyllin (brukes til behandling av pustevansker)
- doksapram (brukes til behandling av pustevansker)
- cimetidin (brukes til behandling av magesykdommer)
- ketokonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner)
- fenobarbital (brukes til behandling av epilepsi)
- fenytoin (brukes til behandling av epilepsi)

Dette legemidlet kan øke risikoen for alvorlige tarmsykdommer med blodig avføring (nekrotiserende enterokolitt) når det gis sammen med legemidler for behandling av magesykdommer (slik som antihistamin H2-reseptorblokkerere eller protonpumpehemmere som reduserer utskilling av magesyre).

Graviditet og amming

Dersom du (som mor) ammer mens barnet ditt blir behandlet med Gencebok bør du ikke drikke kaffe eller ta andre produkter som inneholder mye koffein da koffein skilles ut med morsmelk.

Gencebok inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Gencebok

Gencebok bør bare brukes i en intensivavdeling for nyfødte der det er tilstrekkelig utstyr tilgjengelig for overvåking og kontroll av pasientene. Behandling bør initieres under tilsyn av lege som har erfaring i intensivbehandling av nyfødte.

Dose

Spedbarnets lege vil forskrive den riktige mengden med Gencebok basert på barnets vekt. Startdosen er 20 mg per kg kroppsvekt (tilsvarende 2 ml per kg kroppsvekt). Vedlikeholdsdose er 5 mg per kg kroppsvekt (tilsvarende 0,5 ml per kg kroppsvekt) hver 24. time.

Administrasjonsvei og -måte

Gencebok vil bli gitt som kontrollert intravenøs infusjon ved å bruke en sprøyteinfusjonspumpe eller et annet doseringsutstyr for infusjon. Denne metoden er også kjent som "drypp".

Noen av dosene (vedlikeholdsdoser) kan også bli gitt gjennom munnen.

Det kan være nødvendig for spedbarnets lege å vurdere regelmessig kontroll av koffeinnivåene i en blodprøve under behandlingen for å unngå forgiftninger.

Varighet av behandlingen

Ditt spedbarns lege vil avgjøre nøyaktig hvor lang tid ditt nyfødte barn må fortsette med behandlingen med Gencebok. Hvis barnet ikke har hatt apnéanfall på 5 til 7 dager, vil legen stoppe behandlingen.

Dersom ditt nyfødte barn får for mye av Gencebok

Ditt nyfødte barn kan få feber, hurtig pust (takypné), ristinger, muskelskjelvninger, oppkast, høyt nivå av blodsukker (hyperglykemi), lavt nivå i blodet av kalium (hypokalemi), høye nivåer i blodet av visse kjemiske stoffer (urea), øket antall av visse celler (leukocytter) i blodet og anfall dersom han/hun får mer koffeinsitrat enn han/hun skal.

Dersom dette skulle skje, må behandling med Gencebok stoppes umiddelbart og spedbarnets lege må behandle overdosen.

Spør spedbarnets lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Imidlertid er det vanskelig å skille bivirkninger fra vanlige komplikasjoner som forekommer hos premature spedbarn og komplikasjoner på grunn av sykdommen.

Under behandling med Gencebok kan ditt nyfødte barn få noen av de følgende reaksjonene:

Alvorlige bivirkninger

Bivirkninger hvor frekvensen ikke kan anslås ut fra tilgjengelige data

- alvorlig tarmsykdom med blodig avføring (nekrotiserende enterokolitt)

Følgende andre bivirkninger kan også vurderes seriøst av spedbarnets lege i sammenheng med den globale klinisk evaluering.

Andre bivirkninger

Vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- lokale betennelsesreaksjoner på infusjonsstedet
- hjerteproblemer slik som rask puls (takykardi)
- endringer av sukker i blod eller serum (hyperglykemi)

Mindre vanlige rapporterte bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- stimulering av sentralnervesystemet slik som kramper
- hjerteproblemer slik som uregelmessig puls (arrhythmi)

Sjeldne rapporterte bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)

- allergiske reaksjoner

Bivirkninger hvor frekvensen ikke kan anslås ut fra tilgjengelige data

- blodforgiftning (sepsis)
- forandringer i sukkernivået i blod eller serum (hypoglykemi), manglende vektøkning, spiseproblemer
- stimulering av sentralnervesystemet slik som irritabilitet, nervøsitet og rastløshet; hjerneskade
- døvhet
- tilbakestrømming, økning i mage-aspirat
- økning i urinmengde, økning i visse urinkomponenter (natrium og kalsium)
- forandringer i blodprøvene (reduert nivå av hemoglobin etter lang behandling og redusert tyreoidhormon i begynnelsen av behandlingen).

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege dersom den nyfødte får bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Gencebok

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Ampuller med alle parenterale oppløsninger må undersøkes visuelt for partikler før administrasjon.
Etter åpning av ampullene må legemidlet brukes umiddelbart.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Gencebok

Virkestoffet er koffeinsitrat.
Hver ml inneholder 10 mg koffeinsitrat (tilsvarer 5 mg/ml koffeinbase).
Hver 1 ml ampulle inneholder 10 mg koffeinsitrat (tilsvarer 5 mg koffeinbase).
Andre innholdsstoffer er sitronsyre, natriumsitrat og vann for injeksjon.

Hvordan Gencebok ser ut og innholdet i pakningen

Gencebok er en infusjonsvæske, oppløsning.
Gencebok er en klar, fargeløs oppløsning i glassampuller merket med 2 blå ringer. Hver eske inneholder 50 ampuller.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker (Batch-frigivelse)

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**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**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**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**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

Italia

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Du finner detaljert informasjon i den vedlagte preparatomtalen for GENCEBOK.