

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gencebok 10 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 10 mg кофеинов цитрат (caffeine citrate) (еквивалентни на 5 mg кофеин).
Всяка ампула от 1 ml съдържа 10 mg кофеинов цитрат (еквивалентни на 5 mg кофеин).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен, воден разтвор с pH=4,8 и осмоалитет от 65 до 95 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на първична апнея при недоносени новородени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с кофеинов цитрат трябва да се започне под наблюдение на лекар с опит в интензивни неонатални грижи. Лечението трябва да се прилага само в неонатално отделение за интензивни грижи, в което има адекватна апаратура за наблюдение и проследяване на пациентите.

Дозировка

Препоръчаната схема на прилагане при кърмачета, които не са предварително лекувани, е натоварваща доза от 20 mg кофеинов цитрат на kg телесно тегло, приложена чрез бавна интравенозна инфузия в продължение на 30 минути, като се използва инфузионна помпа със спринцовка или друго устройство за дозирана инфузия. След интервал от 24 часа, поддържащи дози от 5 mg на kg телесно тегло могат да се прилагат чрез бавна интравенозна инфузия в продължение на 10 минути на всеки 24 часа. По избор, поддържащи дози от 5 mg на kg телесно тегло могат да се прилагат перорално, например през назогастрална сонда на всеки 24 часа. Препоръчаната натоварваща доза и поддържащите дози кофеинов цитрат са представени в следващата таблица, която изяснява връзката между инжекционните обеми и приложените дози, изразени като кофеинов цитрат.

Дозата, изразена като кофеин база представлява половината доза, когато е изразена като кофеинов цитрат (10 mg кофеинов цитрат се равняват на 5 mg кофеин база).

	Доза кофеинов цитрат (обем)	Доза кофеинов цитрат (mg/kg телесно тегло)	Път на въвеждане	Честота
Натоварваща доза	2,0 ml/kg телесно тегло	20 mg/kg телесно тегло	Интравенозна инфузия (за 30 минути)	Еднократно
Поддържаща доза*	0,5 ml/kg телесно тегло	5 mg/kg телесно тегло	Интравенозна инфузия (за 10 минути) или перорално	На всеки 24 часа*

			приложение	
--	--	--	------------	--

* Започва 24 часа след натоварващата доза

При недоносени новородени кърмачета с недостатъчен клиничен отговор на препоръчаната натоварваща доза, може да се даде втора натоварваща доза от максимум 10 - 20 mg/kg след 24 часа.

В случай на недостатъчен отговор може да се обмисли прилагането на по-високи поддържащи дози от 10 mg/kg телесно тегло, като се има предвид потенциала за кумулиране на кофеина, поради дългия му полуживот при недоносени новородени кърмачета и прогресивно нарастващия капацитет за метаболизиране на кофеин във връзка с пост-менструалната възраст (вж. точка 5.2). Където е клинично показано, плазмените нива на кофеин трябва да се проследяват. Диагнозата апнея при недоносени може да има нужда от преразглеждане, ако пациентите не отговорят адекватно на втора натоварваща доза или на поддържаща доза от 10 mg/kg/ден (вж. точка 4.4).

Коригиране на дозите и проследяване

Може да е необходимо плазмените концентрации на кофеина да се проследят периодично по време на лечението в случаи на непълен клиничен отговор или признаци на токсичност. Освен това може да се наложи коригиране на дозите, в съответствие с медицинската преценка след рутинно проследяване на плазмените концентрации на кофеин, при рискови ситуации като:

- силно недоносени кърмачета (гестационна възраст < 28 седмици и/или телесно тегло < 1000 g), особено такива на парентерално хранене
- кърмачета с чернодробно и бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)
- кърмачета с гърчове
- кърмачета с установено и клинично значимо сърдечно заболяване
- кърмачета, при които се прилагат едновременно лекарствени продукти, за които се знае, че взаимодействат с метаболизма на кофеина (вж. точка 4.5)
- кърмачета, чиито майки консумират кофеин, докато ги кърмят.

Препоръчва се да се измерят изходните нива на кофеин при:

- кърмачета, чиито майки може да са приели големи количества кофеин преди раждането (вж. точка 4.4)
- кърмачета, които са били лекувани с теофилин, който се метаболизира до кофеин.

Кофеинът има удължен полуживот при недоносени новородени и съществува възможност за кумулиране, поради което може да е необходимо проследяване на кърмачета, които са лекувани продължително (вж. точка 5.2).

Кръвните проби за проследяване трябва да се вземат точно преди прилагането на следващата доза, в случай на терапевтичен неуспех и 2 до 4 часа след предхождащата доза, при съмнение за токсичност.

Въпреки, че в литературата няма установен диапазон на терапевтична плазмена концентрация на кофеин, при проучвания нивата на кофеин, свързани с клинично подобрене, са в диапазон от 8 до 30 mg/l, като обикновено няма проблеми по отношение на безопасността при плазмени нива под 50 mg/l.

Продължителност на лечението

Оптималната продължителност на лечение не е установена. При неотдавнашно голямо многоцентрово проучване на недоносени новородени е съобщена медиана на период на лечение 37 дни.

В клиничната практика, лечението обикновено продължава, докато новороденото стане на 37 постменструални седмици, когато апнеята на недоносените обикновено изчезва спонтанно. Тази граница, обаче, може да бъде променена в съответствие с клиничната преценка в

индивидуалните случаи в зависимост от отговора на лечението, продължаващото наличие на апнеични епизоди, въпреки лечението, или по други клинични съображения. Препоръчва се да се прекъсне приложението на кофеинов цитрат, когато пациентът има 5-7 дни без значителен пристъп на апнея.

Ако пациентът има рецидивираща апнея, приложението на кофеинов цитрат може да се започне отново или с поддържаща доза или с половин натоварваща доза, в зависимост от интервала от време между спирането на кофеиновия цитрат и рецидива на апнея.

Поради бавното елиминиране на кофеина при тази група пациенти, няма препоръки за прогресиращо намаляване на дозата при прекъсване на лечението.

Тъй като съществува риск за рецидивирање на апнеята след преустановяване на лечението с кофеинов цитрат, проследяването на лечението на пациента трябва да продължи приблизително една седмица.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Има ограничен опит при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. В постмаркетингово проучване за безопасност, честотата на нежелани реакции при малък брой силно недоносени кърмачета с бъбречно/чернодробно увреждане, се е оказала по-висока в сравнение с тази при недоносени кърмачета без органно увреждане (вж. точки 4.4 и 4.8).

При наличието на бъбречно нарушение, има повишена възможност за кумулиране. Необходима е редуцирана дневна поддържаща доза кофеинов цитрат, като дозата трябва да се определя въз основа на измерване на плазмените нива на кофеина.

При силно недоносени кърмачета, клирънсът на кофеина не зависи от чернодробната функция. Чернодробният метаболизъм на кофеина се развива прогресивно в първите седмици след раждането и при по-големи кърмачета, чернодробно заболяване може да бъде индикация за необходимостта от проследяване на плазмените нива на кофеина и може да налага коригиране на дозата (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Кофеин цитрат трябва да се прилага като интравенозна инфузия или перорално. Това лекарство не трябва да се прилага като интрамускулна, подкожна, интратекална или интраперитонеална инжекция.

При интравенозно приложение, кофеиновият цитрат трябва да се прилага само чрез контролирана интравенозна инфузия, като се използва инфузионна помпа със спринцовка или друго устройство за дозирана инфузия. Кофеиновият цитрат може да се използва неразреден или разреден със стерилни инфузионни разтвори като глюкоза 50 mg/ml (5%), натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или калциев глюконат 100 mg/ml (10%) непосредствено след изтегляне от ампулата (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Апнея

Диагнозата апнея при недоносени се поставя чрез изключване. Други причини за апнея (като нарушения на централната нервна система, първична белодробна болест, анемия, сепсис, метаболитни разстройства, кардиоваскуларни отклонения или обструктивна апнея) трябва да се изключат или лекуват съответно преди да се започне лечението с кофеинов цитрат.

Неповлияването от лечението с кофеин (потвърдено, ако е необходимо чрез измерване на плазмените нива) може да бъде индикатор за наличие на друга причина за апнея.

Консумация на кофеин

При новородени кърмачета, чиито майки са приели големи количества кофеин преди да родят, трябва да се измерят изходните плазмени концентрации на кофеин преди да се започне лечението с кофеинов цитрат, тъй като кофеинът преминава свободно през плацентата във феталното кръвообращение (вж. точки 4.2 и 5.2).

Майки, които кърмят новородени кърмачета, лекувани с кофеинов цитрат, не трябва да поглъщат храни, напитки или лекарства, съдържащи кофеин (вж. точка 4.6), тъй като кофеинът се отделя в кърмата (вж. точка 5.2).

Теофилин

При новородени, предварително лекувани с теофилин, трябва да се измерят изходните плазмени концентрации на кофеин преди да се започне лечението с кофеинов цитрат, тъй като недоносените кърмачета метаболизират теофилина до кофеин.

Гърчове

Кофеинът е стимулант на централната нервна система и в случаи на предозиране на кофеин са съобщени гърчове. Необходимо е изключително повишено внимание при употреба на кофеинов цитрат при новородени с гърчове.

Сърдечно-съдови реакции

Публикувана информация от проучвания сочи, че кофеинът повишава сърдечната честота, дебита на лявата камера и ударния обем. Поради това, кофеиновият цитрат трябва да се използва с повишено внимание при новородени с установено сърдечно-съдово заболяване. Има данни, че кофеинът причинява тахикардии у податливи лица. При новородени това обикновено се проявява като обикновена синусова тахикардия. Ако има необичайни ритъмни нарушения на кардиотокографски запис (КТГ) преди раждането на бебето, кофеиновият цитрат трябва да се прилага с повишено внимание.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Кофеиновият цитрат трябва да се прилага с повишено внимание при недоносени новородени кърмачета с нарушена чернодробна или бъбречна функция. В постмаркетингово проучване за безопасност, честотата на нежелани реакции при малък брой силно недоносени кърмачета с бъбречно/чернодробно увреждане се е оказала по-висока в сравнение с тази при недоносени кърмачета без органно увреждане (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Дозите трябва да се коригират чрез проследяване на плазмените концентрации на кофеин, за да се избегне токсичност при тази популация.

Некротизиращ ентероколит

Некротизиращият ентероколит е честа причина за заболяемост и смъртност при недоносените новородени кърмачета. Има съобщения за възможна връзка между употребата на метилксантини и развитието на некротизиращ ентероколит. Независимо от това, причинно-следствена връзка между употребата на кофеин или друг метилксантин и некротизиращ ентероколит не е установена. Като всички недоносени кърмачета, тези лекувани с кофеинов цитрат трябва да се наблюдават внимателно за развитие на некротизиращ ентероколит (вж. точка 4.8).

Кофеиновият цитрат трябва да се използва с повишено внимание при кърмачета, страдащи от гастро-езофагеален рефлукс, тъй като лечението може да обостри това заболяване.

Кофеиновият цитрат причинява общо засилване на метаболизма, което може да доведе до повишени енергийни и хранителни нужди по време на лечението.

Диурезата и загубата на електролити, причинени от кофеиновият цитрат, може да наложат корекция на нарушения баланс на течности и електролити.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При недоносени новородени кърмачета настъпва вътрешно преобразуване между кофеин и теофилин. Тези активни вещества не трябва да се използват едновременно.

Цитохром P450 1A2 (CYP1A2) е основният ензим, участващ в метаболизма на кофеин при хората. Поради това, кофеинът има потенциал за взаимодействие с активни вещества, които са субстрати за CYP1A2, инхибират CYP1A2 или индуцират CYP1A2. Независимо от това, метаболизмът на кофеина при недоносени новородени кърмачета е ограничен, поради тяхната незряла чернодробна ензимна система.

Въпреки че съществуват малко данни относно взаимодействията на кофеин с други активни вещества при недоносени новородени кърмачета, може да са необходими по-ниски дози кофеинов цитрат при едновременното приложение на активни вещества, за които се знае, че понижават елиминирането на кофеин при възрастни (например циметидин и кетоназол), а по-високи дози кофеинов цитрат може да са необходими при едновременното приложение на активни вещества, които повишават елиминирането на кофеин (например фенobarбитал и фенитоин). При съмнение за възможни взаимодействия трябва да се измерят плазмените концентрации на кофеина.

Тъй като прекомерното размножаване на бактерии в червата е свързано с развитието на некротизиращ ентероколит, едновременното приложение на кофеинов цитрат с лекарства, които потискат секрецията на стомашна киселина (антихистаминови H₂-рецепторни блокери или инхибитори на протонната помпа) може теоретично да повиши риска от некротизиращ ентероколит (вж. точки 4.4 и 4.8).

Едновременната употреба на кофеин и доксапрам може да засили стимулиращото им действие върху сърдечната, респираторната и централната нервна система. Сърдечният ритъм и кръвното налягане трябва внимателно да се следят, ако има показание за едновременна употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни показват, че кофеинът във високи дози е ембриотоксичен и тератогенен. Тези ефекти не са значими при краткотрайно приложение при популация от недоносени новородени (вж. точка 5.3).

Кърмене

Кофеинът се отделя в кърмата и преминава свободно през плацентата във феталното кръвообращение (вж. точка 5.2).

Майки, които кърмят новородени кърмачета, лекувани с кофеинов цитрат, не трябва да поглъщат храни, напитки или лекарства, съдържащи кофеин.

При новородени кърмачета, чиито майки са приели големи количества кофеин преди раждането, трябва да се измерят изходните плазмени концентрации на кофеин преди да се започне лечението с кофеинов цитрат, тъй като кофеинът преминава свободно през плацентата във феталното кръвообращение (вж. точка 4.4).

Фертилитет

Ефектите върху репродуктивните функции, наблюдавани при животни, не са показателни за индикацията на продукта при недоносени новородени кърмачета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Познатите фармакологични и токсикологични свойства на кофеина и другите метилксантини прогнозираят вероятните нежелани реакции на кофеиновия цитрат. Описаните ефекти включват стимулиране на централната нервна система (ЦНС) като гърчове, раздразнителност, неспокойствие, треперене, сърдечни ефекти като тахикардия, аритмия, хипертония и увеличен ударен обем, нарушения на метаболизма и храненето, като хипергликемия. Тези ефекти зависят от дозата и може да е необходимо измерване на плазмените нива и редуциране на дозата.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Нежеланите реакции при краткосрочно и дългосрочно прилагане, описани в публикуваната литература и получени от постмаркетингово проучване за безопасност, които може да са свързани с кофеиновия цитрат, са изброени по-долу според системо-органната класификация и предпочитаната терминология (MedDRA).

Честотата е определена като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Сепсис	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Реакция на свръхчувствителност	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Чести
	Хипогликемия, изоставане във физическото развитие, непоносимост към храни	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Гърчове	Нечести
	Раздразнителност, треперене, неспокойствие, мозъчно увреждане	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Чести
	Аритмия	Нечести
	Повишен дебит на лявата камера и повишен ударен обем	С неизвестна честота
Стомашно-чревни	Регургитация, увеличен стомашен	С неизвестна

нарушения	аспират, некротизиращ ентероколит	честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Флебит на мястото на инфузия, възпаление на мястото на инфузия	Чести
Изследвания	Повишено отделяне на урина, повишен натрий и калций в урината, понижен хемоглобин, понижен тироксин	С неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции

Некротизиращият ентероколит е честа причина за заболяемост и смъртност при недоносените новородени кърмачета. Има съобщения за възможна връзка между употребата на метилксантини и развитието на некротизиращ ентероколит. Независимо от това, причинно-следствена връзка между употребата на кофеин или друг метилксантин и некротизиращ ентероколит не е установена.

При двойно-сляпо плацебо контролирано проучване с кофеинов цитрат при 85 недоносени кърмачета (вж. точка 5.1), некротизиращ ентероколит е диагностициран през заслепената фаза на проучването при две кърмачета с активно лечение и едно с плацебо, и при три кърмачета с кофеин през откритата фаза на проучването. Три от кърмачетата, които са развили некротизиращ ентероколит по време на проучването, са починали. Голямо многоцентрово проучване (n=2 006), което изследва дългосрочните резултати при недоносени кърмачета, лекувани с кофеинов цитрат (вж. точка 5.1), не показва повишена честота на некротизиращ ентероколит в групата с кофеин, в сравнение с плацебо. Като всички недоносени кърмачета, тези лекувани с кофеинов цитрат, трябва да бъдат внимателно мониторираны за развитие на некротизиращ ентероколит (вж. точка 4.4).

Мозъчно увреждане, гърчове и глухота са наблюдавани, но са по-чести в групата с плацебо. Кофеинът може да потисне синтеза на еритропоетин и поради това понижава концентрацията на хемоглобин при продължително лечение.

Преходни понижения на тироксин (Т4) са отбелязани при кърмачета след започване на терапията, но не се задържат при поддържаща терапия.

Наличните данни не показват никакви нежелани реакции след дългосрочно прилагане при лечение с кофеин при новородени, отнасящи се до резултатите за развитието на нервната система, изоставане на физическото развитие или сърдечно-съдовата, гастроинтестиналната или ендокринната система. Няма данни кофеинът да влошава церебралната хипоксия или да обостря последващо увреждане, въпреки че възможността не може да се изключи.

Други специални популации

В постмаркетингово проучване за безопасност при 506 недоносени кърмачета, лекувани с кофеинов цитрат, са събрани данни за безопасност при 31 силно недоносени кърмачета с бърбечно/чернодробно увреждане. Нежеланите реакции са се оказали по-чести в тази подгрупа с органно увреждане, в сравнение с други наблюдавани кърмачета без органно увреждане. Имало е съобщения най-вече за сърдечни нарушения (тахикардия, включително един единствен случай на аритмия).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

След предозиране, съобщените плазмени нива на кофеин са в диапазон приблизително от 50 mg/l до 350 mg/l.

Симптоми

Признаците и симптомите, съобщени в литературата, след предозиране на кофеин при недоносени кърмачета, включват хипергликемия, хипокалиемия, ситен тремор на крайниците, неспокойствие, хипертония, опистотонус, тонично-клонични движения, гърчове, тахипнея, тахикардия, повръщане, стомашно дразнене, гастроинтестинална хеморагия, пирексия, треперене, повишена кръвна урея и повишен брой на белите кръвни клетки, неволеви движения на челюстта и устните. Съобщен е един случай на предозиране на кофеин, усложнен с развитието на интравентрикулна хеморагия и дългосрочни неврологични последици. Няма съобщения за смърт, свързана с предозиране на кофеин при недоносени кърмачета.

Лечение

Лечението на предозиране на кофеин е главно симптоматично и поддържащо. Плазмените концентрации на калий и глюкоза трябва да се следят и да се коригира хипокалиемията и хипергликемията. Доказано е, че плазмените концентрации на кофеин се понижават след обменна трансфузия. Гърчовете могат да бъдат лекувани с интравенозно проложение на антиконвулсанти (диазепам или барбитурат като пентобарбитал натрий или фенobarбитал).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, ксантинови производни АТС код: N06BC01

Механизъм на действие

Кофеинът е структурно сходен с метилксантините теофилин и теобромин. Повечето от действията му се отдават на антагонизъм на аденозиновите рецептори, както A1 така и A2A подтипове, доказани при количествено определяне на рецепторното свързване и наблюдавани при концентрации, приблизително равни на тези, постигнати терапевтично при тази индикация.

Фармакодинамични ефекти

Кофеинът действа главно като стимулант на ЦНС. На това се основа ефектът на кофеина при апнея при недоносени, за който са предложени няколко механизма на действие, включващи: (1) стимулиране на респираторния център, (2) повишена минутна вентилация, (3) понижен праг на хиперкапния, (4) повишен отговор на хиперкапния, (5) повишен тонус на скелетната мускулатура, (6) понижена диафрагмална умора, (7) ускорена обмяна и (8) повишена консумация на кислород.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на кофеиновия цитрат е оценена при многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, което сравнява кофеинов цитрат с плацебо при 85 недоносени кърмачета (гестационна възраст 28 до < 33 седмици) с апнея при недоносени. Кърмачетата са получили натоварваща доза 20 mg/kg кофеинов цитрат интравенозно. След това поддържаща дневна доза 5 mg/kg кофеинов цитрат е прилагана интравенозно или перорално (през сонда за хранене) в продължение на 10-12 дни. Протоколът е позволявал кърмачетата да бъдат "спасени" с открито лечение с кофеинов цитрат, ако апнеята им не се е повлияла. В този случай,

кърмачетата са получили втора натоварваща доза 20 mg/kg кофеинов цитрат след 1-вия ден на лечение и преди 8-ия ден на лечение.

Имало е повече дни без апнея при лечението с кофеинов цитрат (3,0 дни срещу 1,2 дни с плацебо; $p=0,005$) и е имало по-висок процент пациенти без апнея ≥ 8 дни (кофеин 22% срещу плацебо 0%).

Неотдавна проведено голямо плацебо контролирано многоцентрово проучване ($n=2\ 006$) е изследвало краткосрочни и дългосрочни (18-21 месеца) резултати при недоносени кърмачета, лекувани с кофеинов цитрат. Кърмачетата, рандомизирани на кофеинов цитрат, са получавали интравенозна натоварваща доза 20 mg/kg, последвана от дневна поддържаща доза 5 mg/kg. Ако апнеята е продължавала, дневната поддържаща доза е можело да се увеличи до максимум 10 mg/kg кофеинов цитрат. Поддържащите дози са коригирани всяка седмица при промени в телесното тегло и е можело да се прилагат перорално след като новороденото е можело да премине на пълно ентéralно хранене. Терапията с кофеин е намалила честотата на бронхопулмоналната дисплазия [съотношение на шансовете (95%CI) 0,63 (0,52 до 0,76)] и е подобрила честотата на преживяемост без засягане на развитието на нервната система [съотношение на шансовете (95%CI) 0,77 (0,64 до 0,93)].

Големината и посоката на ефекта на кофеина по отношение на смъртност и инвалидизиране се различават в зависимост от нивото на респираторна поддръжка, от която кърмачетата са се нуждаели при рандомизирането, като е показана по-голяма полза за кърмачетата на поддръжка [съотношение на шансовете (95%CI) за смъртност и инвалидизиране, вж. таблицата по-долу].

Смъртност или инвалидизиране, в зависимост от подгрупата на респираторна поддръжка при влизане в проучването

Подгрупи	Съотношение на шансовете (95% CI)
Без поддръжка	1,32 (0,81 до 2,14)
Неинвазивна поддръжка	0,73 (0,52 до 1,03)
Ендотрахеална тръба	0,73 (0,57 до 0,94)

5.2 Фармакокинетични свойства

Кофеиновият цитрат се дисоциира напълно във воден разтвор. Цитратното съединение се метаболизира бързо при инфузия или поглъщане.

Абсорбция

Началото на действието на кофеина от кофеиновия цитрат настъпва минути след започване на инфузията. След перорално приложение на 10 mg кофеин база/kg телесно тегло при недоносени новородени кърмачета, пиковата плазмена концентрация на кофеин (C_{max}) е в диапазон от 6 до 10 mg/l, а средната стойност на времето за достигане на пикова концентрация (t_{max}) е в диапазон от 30 min до 2 часа. Степента на абсорбция не се повлиява от изкуственото хранене, но t_{max} може да бъде удължено.

Разпределение

Кофеинът се разпределя бързо в мозъка след приложение на кофеинов цитрат. Концентрациите на кофеин в цереброспиналната течност при недоносени новородени кърмачета е приблизително равна на плазмените им нива. Средният обем на разпределение (V_d) на кофеина при кърмачета (0,8-0,9 l/kg) е леко завишен в сравнение с този при възрастни (0,6 l/kg). Няма данни за свързването с плазмените протеини при новородени кърмачета или кърмачета. При възрастни, средното свързване с плазмените протеини *in vitro* е приблизително 36%.

Кофеинът преминава свободно през плацентата във феталното кръвообращение и се отделя в кърмата.

Биотрансформация

Метаболизмът на кофеина при недоносени новородени кърмачета е много ограничен поради незрелите чернодробни ензимни системи и по-голяма част от активното вещество се отделя в урината. Чернодробният цитохром P450 1A2 (CYP1A2) участва в биотрансформацията на кофеина при по-възрастни лица.

При недоносени новородени кърмачета има съобщения за вътрешно преобразуване между кофеин и теофилин. Кофеиновите нива са приблизително 25% от теофилиновите нива след приложение на теофилин и приблизително 3-8% от приложения кофеин се очаква да се превърне в теофилин.

Елиминиране

При малки кърмачета, елиминирането на кофеина е много по-бавно, отколкото при възрастни, поради незрялата чернодробна и/или бъбречна функция. При новородени кърмачета, клирънсът на кофеин се осъществява почти напълно чрез ренална екскреция. Средният полуживот ($t_{1/2}$) и фракцията (A_e) на кофеина, отделена непроменена в урината при кърмачета са свързани обратно пропорционално с гестационната/постменструална възраст. При новородени кърмачета $t_{1/2}$ е приблизително 3-4 дни, а A_e е приблизително 86% (в рамките на 6 дни). Около 9-месечна възраст метаболизмът на кофеина е приблизително равен на този при възрастни ($t_{1/2} = 5$ часа и $A_e = 1\%$).

Не са проведени проучвания, които да изучават фармакокинетиката на кофеина при новородени кърмачета с чернодробна или бъбречна недостатъчност.

При наличие на значително бъбречно нарушение, като се има предвид повишения потенциал за кумулиране, се налага прилагане на намалена дневна поддържаща доза кофеин и дозите трябва да се определят въз основа на измерване на нивата на кофеина в кръвта. При недоносени кърмачета с холестатичен хепатит, е установен удължен елиминационен полуживот на кофеина и повишени плазмени нива над нормалната граница на вариране, което предполага особено повишено внимание при дозирането при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане на кофеин. Въпреки това, при високи дози са индуцирани гърчове при гризачи. При терапевтични дози са индуцирани някои промени в поведението при новородени плъхове, най-вероятно като резултат от повишена експресия на аденозиновите рецептори, която персистира и в зряла възраст. Показано е, че при кофеинът няма мутагенен и онкогенен риск. Тератогенният потенциал и въздействието върху възпроизводителните способности, наблюдавани при животни, не са от значение за неговата индикация при популацията на недоносените кърмачета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага едновременно в същата интравенозна система с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на ампулата, лекарственият продукт трябва да се употреби незабавно.

Химическата и физическата съвместимост на разредения разтвор е доказана за 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, когато се прилага с инфузионни разтвори, лекарственият продукт трябва да се употреби незабавно след разреждане при използване на асептична техника.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули 1 ml от прозрачно стъкло Тип I, кодирани с два сини пръстена.
Вид опаковка по 50 ампули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Трябва стриктно да се спазва асептична техника по време на работа с лекарствения продукт, тъй като няма добавен консервант.

Gencebok трябва внимателно да се огледа за наличие на видими частици и промяна в цвета преди приложение. Ампулите, съдържащи разтвор с променен цвят или видими частици, трябва да се изхвърлят.

Gencebok може да се употреби без разреждане или разреден в стерилни инфузионни разтвори като глюкоза 50 mg/ml (5%), натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или калциев глюконат 100 mg/ml (10%) незабавно след изтегляне от ампулата.

Разреденият разтвор трябва да бъде бистър и безцветен. Разредените и неразредените парентерални разтвори трябва внимателно да се огледат за видими частици и промяна в цвета преди приложение. Разтворът не трябва да се използва, ако има променен цвят или наличие на чужди видими частици.

Само за еднократна употреба. Всяка неизползваната част, останала в ампулата, трябва да се изхвърли. Неизползваната част не трябва да се съхранява за по-късно приложение.

Няма специални изисквания при изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1465/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 Август 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕТО НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕТО НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите.

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да съгласува с националните компетентни власти окончателния текст за карта, подходяща за показване в отделения за интензивни неонатални грижи. Картата трябва да съдържа следните ключови елементи и да се осигури на всички отделения за интензивни

неонатални грижи, където е вероятно лекарственият продукт да се използва при пускането му на пазара:

- Gencebok е показано за лечение на първична апнея.
- Лечението с Gencebok трябва да се осъществява в отделение за интензивни неонатални грижи и да се започва и наблюдава от лекар, който има опит при интензивни неонатални грижи.
- Подробности за натоварващите и поддържащите дози и че кофеинът може да кумулира при недоносени новородени кърмачета поради дългия му полуживот.
- Дозата на кофеина, изразена като кофеин база, е половината от дозата на кофеина, изразен като кофеинов цитрат (10 mg кофеинов цитрат са еквивалентни на 5 mg кофеин база) и че рецептите трябва ясно да посочват, че ще се прилага кофеинов цитрат.
- Gencebok съдържа 10 mg кофеинов цитрат, еквивалентен на 5 mg кофеин база и трябва да се прилага според следната схема на дозиране:

	Доза кофеинов цитрат (обем)	Доза кофеинов цитрат (mg/kg телесно тегло)	Път на въвеждане	Честота
Натоварваща доза	2,0 ml/kg телесно тегло	20 mg/kg телесно тегло	Интравенозна инфузия (за 30 минути)	Еднократно
Поддържаща доза*	0,5 ml/kg телесно тегло	5 mg/kg телесно тегло	Интравенозна инфузия (за 10 минути) или перорално приложение	На всеки 24 часа*

* Започва 24 часа след натоварващата доза

- Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след отваряне на ампулата, а неизползвана част, останала в ампулата, трябва да се изхвърли.
- Може да има нужда от измерване на изходните плазмени нива поради повишен риск от токсичност, ако:
 - новороденото преди това е лекувано с теофилин
 - майката е приемала големи количества кофеин преди раждане или кърмене.
- Кофеин и теофилин не трябва да се прилагат едновременно.
- Ако кофеин и доксапрам се прилагат едновременно, пациентът трябва да се проследява внимателно.
- Може да има нужда от допълнително проследяване на плазмения кофеин и корекция на дозата при рискови ситуации като недоносени кърмачета:
 - с холестатичен хепатит
 - със значително бъбречно увреждане
 - с гърчове
 - със сърдечно заболяване
 - на възраст, по-малка от 28 гестационни седмици, и/или с телесно тегло < 1 000g особено, когато са на парентерално хранене
 - с едновременно прилагане на лекарствени продукти, за които е известно, че влияят на метаболизма на кофеин.

- Могат да се появят сърдечни нарушения (включително аритмии) при новородени кърмачета със съществуващо сърдечно заболяване.
- Всички подозирани нежелани лекарствени реакции трябва да се съобщават съгласно националните изисквания за съобщаване.
- В частност, ако има съмнение за конвулсии, гърчове, некротизиращ ентероколит, симптоми и признаци на отнемане на кофеин и необичайно, от медицинска гледна точка, намаляване на наддаването на тегло на кърмачето или взаимодействия с други лекарства, свързани с употребата на кофеинов цитрат, те трябва да се съобщават на <впишете местното наименование и адрес на Gennisium Pharma>.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gencebok 10 mg/ml инфузионен разтвор
кофеинов цитрат
(еквивалентен на 5 mg/ml кофеин база)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка ампула от 1 ml съдържа 10 mg кофеинов цитрат (еквивалентни на 5 mg кофеин база).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
50 ампули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Перорално приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Лекарственият продукт трябва да се употреби незабавно след отваряне или разтваряне.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Да се изхвърли неизползвания разтвор.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1465/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА АМПУЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gencebok 10 mg/ml инфузия
кофеинов цитрат
(еквивалентен на 5 mg/ml кофеин база)
i.v./ перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Gencebok 10 mg/ml инфузионен разтвор кофеинов цитрат (caffeine citrate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас и за Вашето новородено информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето бебе.
- Ако Вашето новородено получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето бебе. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Gencebok и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди на бебето Ви да се даде Gencebok
3. Как да използвате Gencebok
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Gencebok
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Gencebok и за какво се използва

Gencebok съдържа активното вещество кофеинов цитрат и е стимулант на централната нервна система, и принадлежи към група лекарства, наречени метилксантини.

Gencebok се използва за лечение на спиране на дишането при недоносени бебета (първична апнея при недоносени новородени).

Тези кратки периоди, през които недоносените бебета спират да дишат се дължат на това, че центровете на дишане на бебето не са напълно развити.

Доказано е, че това лекарство намалява броя на епизодите на прекъсване на дишането при недоносени новородени.

2. Какво трябва да знаете, преди на бебето Ви да се даде Gencebok

Не използвайте Gencebok

- Ако Вашето новородено е алергично към кофеин цитрат или някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето бебе преди на Вашето новородено да се даде Gencebok.

Преди започване на лечението за апнея при недоносени с Gencebok, други причини за апнея трябва да бъдат изключени или съответно лекувани от лекаря на Вашето бебе.

Gencebok трябва да се използва с повишено внимание. Моля, уведомете лекаря на Вашето бебе:

- Ако Вашето новородено страда от гърчове
- Ако Вашето новородено страда от някаква сърдечно заболяване
- Ако Вашето новородено има бъбречни или чернодробни проблеми
- Ако Вашето новородено има често уригване
- Ако Вашето новородено отделя повече урина от обикновено
- Ако Вашето новородено има намалено наддаване на тегло или прием на храна

- Ако Вие (майката) сте консумирали кофеин преди раждането

Други лекарства и Gencebok

Информирайте лекаря на Вашето бебе, ако Вашето новородено приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Информирайте лекаря на Вашето бебе, ако Вашето новородено е било вече лекувано с теофилин.

Да не се приемат следните лекарства по време на лечението с Gencebok без да е направена консултация с лекаря на Вашето бебе. Може да се наложи лекарят да коригира дозата или да замени едно от лекарствата с друго:

- теофилин (използван за лечение на трудности при дишането)
- доксапрам (използван за лечение на трудности при дишането)
- циметидин (използван за лечение на стомашно заболяване)
- кетоконазол (използван за лечение на гъбични инфекции)
- фенобарбитал (използван за лечение на епилепсия)
- фенитоин (използван за лечение на епилепсия)

Това лекарство може да повиши риска от сериозно заболяване на червата с кървави изхождания (некротизиращ ентероколит), когато се приложи с лекарства, използвани за лечение на стомашно заболяване (като антихистаминови H₂ рецепторни блокери или инхибитори на протонната помпа, които понижават секрецията на стомашна киселина).

Бременност и кърмене

Ако Вие (майката) кърмите, докато Вашето кърмаче се лекува с Gencebok, не трябва да пиете кафе или да приемате друг продукт с високо съдържание на кофеин, тъй като кофеинът преминава в кърмата.

Gencebok съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Gencebok

Gencebok трябва да се прилага само в отделение за интензивни неонатални грижи, в което има подходяща апаратура за наблюдение и проследяване на пациентите. Лечението трябва да се започне под наблюдение на лекар с опит в интензивните неонатални грижи.

Доза

Лекарят на Вашето бебе ще предпише точното количество Gencebok въз основа на телесното тегло на бебето.

Началната доза е 20 mg на kg телесно тегло (еквивалентна на 2 ml на kg телесно тегло).

Поддържащата доза е 5 mg на kg телесно тегло (еквивалентна на 0,5 ml на kg телесно тегло) на всеки 24 часа.

Път на въвеждане и начин на приложение

Gencebok се влива чрез контролирана интравенозна инфузия, като се използва инфузионна помпа със спринцовка или друго устройство за дозирана инфузия. Този метод е известен, също така, като “капково вливане”.

Някои от дозите (поддържащи дози) може да се дадат през устата.

Може да е необходимо лекарят на Вашето бебе да проверява нивата на кофеина с периодично изследване на кръвта по време на лечението, за да се избегне токсичност.

Продължителност на лечението

Лекарят на Вашето бебе ще определи точно колко дълго трябва да продължи лечението на новороденото с Gencebok. Ако вашето бебе няма пристъпи на апнея от 5 до 7 дни, лекарят ще спре лечението.

Ако Вашето новородено е приело повече от необходимата доза Gencebok

Вашето новородено може да има висока температура, ускорено дишане (тахипнея), треперене, мускулен тремор, повръщане, високи нива на кръвна захар (хипергликемия), ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия), високи нива на някои химически съединения (урея) в кръвта, повишен брой на някои кръвни клетки (левкоцити) и гърчове, ако получи повече кофеинов цитрат, отколкото трябва.

Ако това се случи, лечението с Gencebok трябва незабавно да се прекъсне и лекарят на Вашето бебе трябва да лекува предозирането.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този лекарствен продукт, попитайте лекаря на Вашето бебе.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Трудно е, обаче, те да се разграничат от честите усложнения, които настъпват при недоносените бебета и от усложненията, които се дължат на болестта.

По време на лечението с Gencebok, Вашето новородено може да получи някои от следните реакции:

Сериозни нежелани реакции

Нежелани реакции, при които честотата не може да се определи от наличните данни
- сериозно заболяване на червата с кървави изхождания (некротизиращ ентероколит)

Следните други нежелани реакции могат също да бъдат сметени за сериозни от лекаря на Вашето бебе в контекста на глобалната клинична оценка.

Други нежелани реакции

Често съобщавани нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- локални възпалителни реакции на мястото на инфузия
- сърдечни нарушения като ускорено сърцебиене (тахикардия)
- промени на захарта в кръвта или серума (хипергликемия)

Нечесто съобщавани нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- стимулиране на централната нервна система като гърчове
- сърдечни нарушения като неправилно сърцебиене (аритмия)

Рядко съобщавани нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- алергични реакции

Нежелани реакции, при които честотата не може да се определи от наличните данни

- инфекция на кръвта (сепсис)
- промени на захарта в кръвта или серума (хипогликемия), изоставане в растежа, непоносимост към храни

- стимулиране на централната нервна система като раздразнителност, нервност и неспокойствие, мозъчно увреждане
- глухота
- уригване, увеличено стомашно съдържимо
- повишено отделяне на урина, повишение на някои съставки в урината (натрий и калций)
- промени в кръвните изследвания (понижени нива на хемоглобин след продължително лечение и понижен тироиден хормон в началото на лечението)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето новородено получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето бебе. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Gencebok

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Преди приложение, ампулите на всички парентерални разтвори трябва да бъдат огледани за наличие на видими частици. След отваряне на ампулите, лекарственият продукт трябва да се употреби незабавно.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Gencebok

Активното(ите) вещество(а) е(са) кофеинов цитрат.

Всеки ml съдържа 10 mg кофеинов цитрат (еквивалентни на 5 mg/ ml кофеин база).

Всяка ампула от 1 ml съдържа 10 mg кофеинов цитрат (еквивалентни на 5 mg кофеин база).

Другите съставки са лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат и вода за инжекции.

Как изглежда Gencebok и какво съдържа опаковката

Gencebok е инфузионен разтвор.

Gencebok е бистър, безцветен разтвор, доставян в стъклени ампули, кодирани от 2 сини пръстена. Всяка картонена кутия съдържа 50 ампули.

Притежател на разрешението за употреба

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles – Франция

Производител (освобождаване на партии)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Франция

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Magyarország

Gennisium Pharma

Tel.: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Danmark

Nordic Prime ApS

Tlf.: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk

Malta

Cherubino

Tel: +365 2134 3270

info@cherubino.com.mt

Deutschland

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Nederland

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Eesti

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu

Norge

Nordic Prime ApS

Tlf: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

info@specialtytherapeutics.gr

Österreich

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

España

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

France

Gennisium Pharma

Tél: +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

Дата на последно преразглеждане на листовката :

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За подробна информация вижте приложената Кратка характеристика на продукта Gencebok.