

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gencebok 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje coffeini citras 10 mg (odpovídá coffeinum 5 mg).

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras 10 mg (odpovídá coffeinum 5 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý vodný roztok s pH 4,8 a osmolalitou 65 až 95 mosm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba primární apnoe nedonošených novorozenců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba kofeinem s kyselinou citronovou se zahajuje pod dohledem lékaře se zkušenostmi v intenzivní péči o novorozence. Léčba se provádí pouze na novorozenecké jednotce intenzivní péče, v níž je dostupné příslušné vybavení pro dohled a monitorování novorozenců.

Dávkování

Doporučený dávkovací režim u dříve neléčených dětí je nasycovací dávka 20 mg kofeinu s kyselinou citronovou na 1 kg tělesné hmotnosti podaná v pomalé intravenózní infuzi v trvání 30 minut s použitím stříkačkové infuzní pumpy či jiného dávkovacího infuzního zařízení. S odstupem 24 hodin mohou být podávány udržovací dávky 5 mg/kg tělesné hmotnosti v pomalé intravenózní infuzi v trvání 10 minut každých 24 hodin. Alternativně mohou být udržovací dávky 5 mg/kg tělesné hmotnosti podávány perorálně, např. nasogastrickou sondou, každých 24 hodin.

Doporučená nasycovací dávka a udržovací dávky kofeinu s kyselinou citronovou jsou uvedeny v následující tabulce, ve které je upřesněn poměr mezi injekčními objemy a podanými dávkami vyjádřenými jako kofein s kyselinou citronovou.

Dávka vyjádřená jako čistý kofein je polovina dávky vyjádřené jako kofein s kyselinou citronovou (10 mg kofeinu s kyselinou citronovou odpovídá 5 mg kofeinu).

	Dávka kofeinu s kyselinou citronovou (objem)	Dávka kofeinu s kyselinou citronovou (mg/kg tělesné hmotnosti)	Cesta podání	Frekvence
Nasycovací dávka	2,0 ml/kg tělesné hmotnosti	20 mg/kg tělesné hmotnosti	Intravenózní infuze (v trvání 30 minut)	Jedenkrát
Udržovací dávka*	0,5 ml/kg tělesné hmotnosti	5 mg/kg tělesné hmotnosti	Intravenózní infuze (v trvání 10 minut) nebo perorální podání	Každých 24 hodin*

* Počínaje 24 hodin po nasycovací dávce.

U předčasně narozených dětí s nedostatečnou klinickou odpovědí na doporučenou nasycovací dávku může být podána po 24 hodinách druhá nasycovací dávka maximálně 10 - 20 mg/kg.

Vyšší udržovací dávky 10 mg/kg tělesné hmotnosti lze zvažovat v případě nedostatečné odpovědi, přičemž se bere v úvahu potenciál pro akumulaci kofeinu vzhledem k dlouhému poločasu u předčasně narozených novorozenců a progresivně rostoucí kapacita metabolizovat kofein vzhledem k postmenstruačnímu věku (viz bod 5.2). Je-li to klinicky indikováno, je zapotřebí sledovat hladiny kofeinu v plazmě. Diagnózu apnoe z nezralosti bude možná nutné znovu zvážit, pokud nebudou pacienti adekvátně reagovat na druhou nasycovací dávku nebo udržovací dávku 10 mg/kg/den (viz bod 4.4).

Úprava dávkování a monitorování

Pravidelné monitorování plazmatické koncentrace kofeinu může být nutné v průběhu léčby u případů s neúplnou klinickou odpovědí anebo se známkami toxicity.

Dále může být dle úsudku lékaře nutná úprava dávky po pravidelném monitorování plazmatických koncentrací kofeinu v rizikových situacích, jako jsou např.:

- velmi nezralí novorozenci (gestační věk < 28 týdnů a/nebo tělesná hmotnost < 1000 g), zvláště ti, kteří dostávají parenterální výživu
- děti s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4 a 5.2)
- děti s křečovými stavy
- děti se známým a klinicky významným onemocněním srdce
- děti, kterým jsou současně podávány léčivé přípravky, o kterých je známo, že ovlivňují metabolismus kofeinu (viz bod 4.5)
- děti, jejichž matky konzumují kofein a krmí mateřským mlékem.

Doporučuje se vyšetřit výchozí hladinu kofeinu u:

- dětí, jejichž matky před porodem mohly požit velká množství kofeinu (viz bod 4.4)
- dětí, které byly dříve léčeny theofylinem, který je metabolizován na kofein.

Kofein má u nedonošených novorozenců prodloužený poločas a je zde tedy možnost kumulace; proto může být monitorování nutné u dětí léčených po delší dobu (viz bod 5.2).

Krevní vzorky k monitorování se v případě terapeutického selhání mají odebrat těsně před podáním následující dávky, a jestliže existuje podezření na toxicitu, vzorky se odeberou 2 až 4 hodiny po předcházející dávce.

Přestože rozpětí terapeutických plazmatických koncentrací kofeinu nebylo v literatuře stanoveno, ve studiích se hladiny kofeinu spojené s klinickým přínosem pohybovaly v rozsahu od 8 do 30 mg/l, a pokud byly hladiny v plazmě nižší než 50 mg/l, obvykle nedošlo k žádným bezpečnostním rizikům.

Délka léčby

Optimální délka trvání léčby nebyla stanovena. V nedávné velké multicentrické studii u předčasně narozených novorozenců byl hlášen medián doby trvání léčby 37 dnů.

V klinické praxi se obvykle v léčbě pokračuje až do doby, kdy novorozenec dosáhne postmenstruačního věku 37 týdnů; do této doby se apnoe z nezralosti obvykle spontánně vyřeší. Tato hranice může být však v individuálních případech revidována podle klinického úsudku v závislosti na odpovědi na léčbu, trvající přítomnosti epizod apnoe, i když je pacient léčen, či na základě jiných klinických úvah. Podávání kofeinu s kyselinou citronovou se doporučuje ukončit, jakmile je pacient 5-7 dnů bez významných epizod apnoe.

Pokud má pacient recidivující apnoi, může být podávání kofeinu s kyselinou citronovou znovu zahájeno buď udržovací dávkou nebo polovinou nasycovací dávky, což závisí na časovém intervalu od vysazení kofeinu s kyselinou citronovou do recidivy apnoe.

Vzhledem k pomalé eliminaci kofeinu u této skupiny pacientů neexistují žádné požadavky na postupné snižování dávky při vysazení léčby.

Protože po vysazení léčby kofeinem existuje riziko recidivy apnoe, má se v monitorování pacienta pokračovat přibližně jeden týden.

Porucha funkce jater a ledvin

Zkušenosti u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater jsou omezené. V bezpečnostní studii po registraci se ukázalo, že je frekvence výskytu nežádoucích účinků u malého počtu velmi nedonošených dětí s poruchou funkce ledvin či jater vyšší v porovnání s nedonošenými dětmi bez poruchy funkce orgánů (viz body 4.4 a 4.8).

V přítomnosti poruchy funkce ledvin je zvýšená možnost kumulace. Je nutné snížení denních udržovacích dávek kofeinu s kyselinou citronovou a dávky mají být určeny podle vyšetření kofeinu v plazmě.

U velmi nezralých dětí nezávisí clearance kofeinu na jaterní funkci. Jaterní metabolismus kofeinu se v týdnech po narození progresivně rozvíjí; u starších dětí může být jaterní onemocnění důvodem pro monitorování plazmatických hladin kofeinu a může být nutná úprava dávky (viz bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Kofein s kyselinou citronovou lze podávat intravenózní infúzí a perorální cestou. Přípravek nesmí být podán intramuskulární, subkutánní, intrathekální ani intraperitoneální injekcí.

Při intravenózním podání se kofein s kyselinou citronovou podává řízenou intravenózní infúzí vždy s použitím stříkačkové infuzní pumpy nebo jiného dávkovacího infuzního zařízení. Kofein s kyselinou citronovou může být použit buď bez ředění nebo ředěný sterilními infuzními roztoky, jako je např. glukóza o koncentraci 50 mg/ml (5%), chlorid sodný o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo kalcium-glukonát o koncentraci 100 mg/ml (10%), přičemž musí být naředěn okamžitě po odsátí z ampulky (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Apnoe

Apnoe z nezralosti je diagnóza stanovená vylučovací metodou. Je nutno vyloučit další příčiny apnoe (např. poruchy centrálního nervového systému, primární onemocnění plic, anemii, sepsi, metabolické poruchy, kardiovaskulární abnormality nebo obstrukční apnoe), anebo je řádně léčit dříve, než bude zahájena léčba kofeinem s kyselinou citronovou. Dojde-li k selhání odpovědi na léčbu kofeinem (podle potřeby potvrzenému měřením plazmatických hladin), může to být znamení, že apnoe má jinou příčinu.

Konzumace kofeinu

U novorozenců matek, které před porodem konzumovaly velká množství kofeinu, mají být před zahájením léčby kofeinem s kyselinou citronovou vyšetřeny výchozí plazmatické koncentrace kofeinu, protože kofein volně prochází placentou do fetálního oběhu (viz bod 4.2 a 5.2).

Kojící matky novorozenců léčených kofeinem s kyselinou citronovou nemají požívat pokrmy a nápoje obsahující kofein ani léčivé přípravky obsahující kofein (viz bod 4.6), protože kofein je vylučován do mateřského mléka (viz bod 5.2).

Theofylin

U novorozenců dříve léčených theofylinem mají být vyšetřeny výchozí plazmatické koncentrace kofeinu před zahájením léčby kofeinem s kyselinou citronovou, protože předčasně narozené děti metabolizují theofylin na kofein.

Epileptické záchvaty

Kofein je stimulans centrálního nervového systému a v případech předávkování kofeinem byly hlášeny epileptické záchvaty. Pokud je kofein s kyselinou citronovou použit u novorozenců s křečovými stavy, je nutná mimořádná opatrnost.

Kardiovaskulární účinky

V publikovaných studiích bylo zjištěno, že kofein zvyšuje srdeční frekvenci, výdej levou srdeční komorou a tepový objem. Proto má být kofein s kyselinou citronovou používán u novorozenců se známým kardiovaskulárním onemocněním s opatrností. Je prokázáno, že kofein je u citlivých jedinců příčinou tachyarytmií. U novorozenců je to obvykle prostá sinusová tachykardie. Pokud byly na kardiokardiografickém záznamu (CTG) před narozením dítěte neobvyklé poruchy rytmu, má být kofein s kyselinou citronovou podáván s opatrností.

Porucha funkce ledvin a jater

Kofein s kyselinou citronovou má být podáván s opatrností u předčasně narozených novorozenců s poruchou funkce ledvin nebo jater. V bezpečnostní studii po registraci se ukázalo, že je frekvence výskytu nežádoucích účinků u malého počtu velmi nedonošených dětí s poruchou funkce ledvin či jater vyšší v porovnání s nedonošenými dětmi bez poruchy funkce orgánů (viz bod 4.2, 4.8 a 5.2). Dávky mají být upraveny podle monitorování plazmatických koncentrací kofeinu, aby se v této populační skupině předešlo toxicitě.

Nekrotizující enterokolitis

Nekrotizující enterokolitis je u nedonošených novorozenců častou příčinou morbidit a mortality. Existují zprávy o možné souvislosti mezi použitím methylxantinů a rozvojem nekrotizující enterokolitidy. Kauzální vztah mezi použitím kofeinu a ostatních methylxantinů a nekrotizující enterokolitidou však nebyl zjištěn. Jako v případě všech předčasně narozených dětí, děti, které jsou léčeny kofeinem s kyselinou citronovou, mají být pečlivě monitorovány vzhledem k riziku možného rozvoje nekrotizující enterokolitidy (viz bod 4.8).

Kofein s kyselinou citronovou má být používán s opatrností u dětí s gastroesofageálním refluxem, protože léčba může tento stav zhoršit.

Kofein s kyselinou citronovou způsobuje celkové zvýšení metabolismu, což může vést během léčby k vyšším energetickým a výživovým nárokům.

Diuréza a ztráta elektrolytů vyvolaná kofeinem s kyselinou citronovou může vést k nutnosti úpravy poruch vodního a elektrolytového hospodářství.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U předčasně narozených novorozenců dochází ke konverzi mezi kofeinem a theofylinem. Tyto léčivé látky nemají být používány současně.

Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) je hlavní enzym zapojený do metabolismu kofeinu u člověka. Proto jsou možné potenciální interakce kofeinu s léčivými látkami, které jsou substráty pro CYP1A2, inhibují CYP1A2 anebo indukují CYP1A2. Metabolismus kofeinu u předčasně narozených novorozenců je však omezen vzhledem k nezralosti jejich jaterních enzymatických systémů.

Přestože o interakcích kofeinu s jinými léčivými látkami u předčasně narozených novorozenců existuje málo údajů, mohou být nutné nižší dávky kofeinu s kyselinou citronovou při současném podání léčivých látek, u kterých bylo hlášeno, že snižují eliminaci kofeinu u dospělých (např. cimetidin a ketokonazol), a při současném podání léčivých látek, které zvyšují eliminaci kofeinu (např. fenobarbital a fenytoin), mohou být potřebné vyšší dávky kofeinu s kyselinou citronovou. Tam, kde je pochybnost o možných interakcích, se mají vyšetřit plazmatické koncentrace kofeinu.

Protože přemnožení bakterií ve střevě je spojeno s rozvojem nekrotizující enterokolitidy, může současné podávání kofeinu s kyselinou citronovou a léčivých přípravků, které potlačují sekreci žaludeční kyseliny (blokátory H_2 receptorů nebo inhibitory protonové pumpy) teoreticky zvýšit riziko nekrotizující enterokolitidy (viz body 4.4 a 4.8).

Současné použití kofeinu a doxapramu může potencovat stimulační účinky na kardiorespirační a centrální nervový systém. Pokud je indikováno současné použití, má být pečlivě monitorován srdeční rytmus a krevní tlak.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ve studiích u zvířat byl prokázán embryotoxický a teratogenní účinek kofeinu ve vysokých dávkách. Tyto účinky nejsou u populační skupiny předčasně narozených dětí relevantní s ohledem na krátkou dobu podávání (viz bod 5.3).

Kojení

Kofein je vylučován do mateřského mléka a volně prochází placentou do fetálního oběhu (viz bod 5.2).

Kojící matky novorozenců léčených kofeinem s kyselinou citronovou nemají požívat pokrmy a nápoje obsahující kofein ani léčivé přípravky obsahující kofein.

U novorozenců narozených matkám, které před porodem konzumovaly velká množství kofeinu, má být vyšetřena před zahájením léčby kofeinem s kyselinou citronovou výchozí plazmatická koncentrace kofeinu (viz bod 4.4).

Fertilita

Účinky na reprodukční schopnosti pozorované u zvířat nejsou relevantní pro indikaci u předčasně narozených dětí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Na základě známých farmakologických a toxikologických vlastností kofeinu a dalších methylxantinů lze předpovědět pravděpodobné nežádoucí účinky na kofein s kyselinou citronovou. Popsané účinky zahrnují stimulaci centrálního nervového systému (CNS), jako jsou konvulze, zvýšená dráždivost, neklid a nervozita, účinky na srdce, jako je tachykardie, arytmie, hypertenze a zvýšený tepový objem, poruchy metabolismu a výživy, jako je hyperglykémie. Tyto účinky jsou závislé na dávce a mohou vyžadovat vyšetření plazmatických hladin a snížení dávky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané krátkodobě i dlouhodobě v publikované literatuře a získané z bezpečnostní studie po registraci, které mohou být spojeny s kofeinem s kyselinou citronovou, jsou popsány níže podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů (MedDRA).

Frekvence je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
--------------------------	------------------	-----------

Infekce a infestace	Sepse	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	Časté
	Hypoglykémie, neprospívání, intolerance stravy	Není známo
Poruchy nervového systému	Konvulze	Méně časté
	Zvýšená dráždivost, nervozita, neklid, poškození mozku	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Není známo
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté
	Arytmie	Méně časté
	Zvýšený výdej levé komory a zvýšený tepový objem	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Regurgitace, zvýšení gastrického aspirátu, nekrotizující enterokolitida	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Flebitida v místě infuze, zánět v místě infuze	Časté
Vyšetření	Zvýšený výdej moči, zvýšení sodíku a kalcia v moči, snížení hemoglobinu, snížení thyroxinu	Není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nekrotizující enterokolitida je u nedonošených novorozenců častou příčinou morbiditu a mortality. Existují zprávy o možném spojení mezi použitím methylxantinů a rozvojem nekrotizující enterokolitidy. Kauzální vztah mezi kofeinem nebo jinými methylxantiny a nekrotizující enterokolitidou však nebyl stanoven.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii hodnotící použití kofeinu s kyselinou citronovou u 85 předčasně narozených dětí (viz bod 5.1) byla nekrotizující enterokolitida diagnostikována v zaslepené fázi studie u dvou dětí s aktivní léčbou a u jednoho dítěte s placebem, v otevřené fázi studie u tří dětí léčených kofeinem. Tři z dětí, u kterých se během studie vyvinula nekrotizující enterokolitida, zemřely. Velká multicentrická studie (n=2006) hodnotící dlouhodobé výsledky u nedonošených dětí léčených kofeinem s kyselinou citronovou (viz bod 5.1) neprokázala zvýšenou frekvenci nekrotizující enterokolitidy ve skupině léčené kofeinem oproti skupině léčené placebem. Jako v případě všech předčasně narozených dětí, děti, které jsou léčeny kofeinem s kyselinou citronovou, by měly být pečlivě monitorovány vzhledem k riziku možného rozvoje nekrotizující enterokolitidy (viz bod 4.4).

Poškození mozku, konvulze a hluchota byly pozorovány, ale byly častější ve skupině s podávaným placebem.

Kofein může při déletrvající léčbě potlačit syntézu erythropoetinu a tedy snížit koncentraci hemoglobinu.

Přechodný pokles thyroxinu (T4) byl zaznamenán u dětí při zahájení léčby, ale nepřetržoval během udržovací léčby.

Dostupné údaje neukazují na žádné dlouhodobé nežádoucí účinky při léčbě novorozenců kofeinem, co se týká výsledku vývoje nervového systému, neprospívání či účinků na kardiovaskulární, gastrointestinální či endokrinní systém. Nezdá se, že by kofein zhoršoval mozkovou hypoxii či zhoršoval výsledné poškození, přestože tato možnost nemůže být vyloučena.

Další zvláštní populace

V studii bezpečnosti po registraci u 506 nedonošených dětí léčených kofeinem s kyselinou citronovou byly shromážděny údaje od 31 velmi nedonošených dětí s poruchou funkce ledvin nebo jater. Ukázalo se, že nežádoucí účinky jsou v této podskupině častější při poruše funkce orgánů než u jiných sledovaných dětí bez poruchy funkce orgánů. Většinou byly hlášeny srdeční poruchy (tachykardie včetně jednoho případu arytmie).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Po předávkování byly publikované plazmatické hladiny kofeinu v rozmezí od přibližně 50 mg/l do 350 mg/l.

Příznaky

Známky a příznaky hlášené v literatuře u předčasně narozených dětí po předávkování kofeinem zahrnují hyperglykémii, hypokalémii, jemný třes končetin, neklid, hypertonii, opistotonus, tonicko-klonické pohyby, epileptické záchvaty, tachypnoe, tachykardii, zvracení, žaludeční iritaci, gastrointestinální krvácení, horečku, nervozitu, zvýšenou ureu a zvýšený počet leukocytů v krvi, neúčelné pohyby čelistí a rtů. Byl hlášen jeden případ předávkování kofeinem komplikovaný rozvojem intraventrikulárního krvácení s dlouhodobými neurologickými následky. U předčasně narozených dětí nebyla hlášena žádná úmrtí spojená s předávkováním kofeinem.

Léčba

Léčba předávkování kofeinem je hlavně symptomatická a podpůrná. Musí být monitorovány plazmatické koncentrace draslíku a glukózy a korigována hypokalémie a hyperglykémie. Bylo zjištěno, že po výměnné transfuzi plazmatická koncentrace kofeinu klesá. Konvulze mohou být léčeny intravenózním podáním antikonvulziv (diazepamu nebo barbiturátů, jako např. sodné soli pentobarbitalu nebo fenobarbitalu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika, deriváty xanthinu ATC kód: N06BC01

Mechanismus účinku

Kofein je strukturně příbuzný methylxantinům theofylinu a theobrominu.

Většina jeho účinků se připisuje antagonismu na adenosinových receptorech, jak subtypu A₁, tak A_{2A}, prokázanému v testech vazby na receptor a pozorovanému při koncentracích blížících se terapeuticky dosahovaným koncentracím v této indikaci.

Farmakodynamické účinky

Hlavní účinek kofeinu je stimulace CNS. To je základem účinku kofeinu při apnoe z nezralosti, pro nějž bylo navrženo několik mechanismů účinku včetně: (1) stimulace dýchacího centra, (2) zvýšené minutové ventilace, (3) sníženého prahu pro hyperkapnii, (4) zvýšené odpovědi na hyperkapnii, (5)

zvýšeného tonu kosterních svalů, (6) snížené únavy bránice, (7) zvýšeného metabolismu a (8) zvýšené konzumce kyslíku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost kofeinu s kyselinou citronovou byla hodnocena v multicentrické randomizované dvojité zaslepené studii, ve které byl srovnáván kofein s kyselinou citronovou s placebem u 85 předčasně narozených dětí (gestační věk 28 až <33 týdnů) s apnoí z nezralosti. Děti dostaly dávku 20 mg/kg kofeinu s kyselinou citronovou intravenózně. Denní udržovací dávka 5 mg/kg kofeinu s kyselinou citronovou byla podávána buď intravenózně, nebo perorálně (výživovou sondou) po dobu do 10-12 dnů. Podle protokolu mohla být dětem podána „záchranná léčba“ nezaslepeným kofeinem s kyselinou citronovou, pokud byla apnoe i nadále nekontrolována. V tom případě děti dostaly druhou nasycovací dávku 20 mg/kg kofeinu s kyselinou citronovou po 1. dnu léčby a před 8. dnem léčby. Během léčby kofeinem s kyselinou citronovou bylo více dnů bez apnoe (3,0 dnů oproti 1,2 dnů u placeba; $p=0,005$); bylo zde také vyšší procento pacientů, u kterých nedošlo k žádné apnoe po dobu ≥ 8 dnů (kofein 22 % oproti placebo 0 %).

Nedávná velká placebem kontrolovaná multicentrická studie ($n=2006$) hodnotila krátkodobé a dlouhodobé (18-21 měsíců) výsledky u nezralých dětí léčených kofeinem s kyselinou citronovou. Novorozenci randomizovaní k léčbě kofeinem s kyselinou citronovou dostávali intravenózní nasycovací dávku 20 mg/kg, po které následovala každodenní udržovací dávka 5 mg/kg. Jestliže apnoe přetrvávala, denní udržovací dávka mohla být zvýšena na maximum 10 mg/kg kofeinu s kyselinou citronovou. Udržovací dávky byly týdně upravovány podle změn v tělesné hmotnosti a mohly by být podávány perorálně, jakmile novorozenec toleroval plnou enterální výživu. Léčba kofeinem snížila výskyt bronchopulmonální dysplasie [poměr šancí (IS 95%) 0,63 (0,52 až 0,76)] a zlepšila výskyt přežití bez invalidity z důvodu neurologického vývoje [poměr šancí (odds ratio) (IS 95%) 0,77 (0,64 až 0,93)].

Velikost a způsob účinku kofeinu na úmrtí a invaliditu se lišily v závislosti na stupni respirační podpory nutné při randomizaci a ukazují na větší prospěch u dětí na respirační podpoře [poměr šancí (odds ratio) (IS 95%) pro úmrtí a invaliditu, viz níže uvedenou tabulku].

Úmrtí nebo invalidita podle podskupin definovaných podle respirační podpory při vstupu do studie

Podskupiny	Poměr šancí (IS 95%)
Bez podpory	1,32 (0,81 až 2,14)
Neinvazivní podpora	0,73 (0,52 až 1,03)
Endotracheální kanyla	0,73 (0,57 až 0,94)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kofein s kyselinou citronovou snadno disociuje ve vodném roztoku. Citrátová složka se při infuzi nebo požití rychle metabolizuje.

Absorpce

K nástupu účinku kofeinu z kofeinu s kyselinou citronovou dochází během minut po zahájení infuze. Po perorálním podání 10 mg čistého kofeinu/kg tělesné hmotnosti u předčasně narozených novorozenců se maximální plazmatická koncentrace kofeinu (C_{max}) pohybuje v rozsahu od 6 do 10 mg/l a střední doba do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) v rozsahu od 30 minut do 2 hodin. Stupeň absorpce není umělou výživou ovlivněn, ale může dojít k prodloužení t_{max} .

Distribuce

Kofein se po podání kofeinu s kyselinou citronovou rychle distribuuje do mozku. Koncentrace kofeinu v cerebrospinálním moku se u předčasně narozených novorozenců blíží jejich plazmatickým hladinám. Střední distribuční objem (V_d) kofeinu u kojenců (0,8-0,9 l/kg) je mírně vyšší, než u dospělých (0,6 l/kg). Údaje o vazbě na plazmatické proteiny nejsou pro novorozence a kojence dostupné. U dospělých je hlášena střední vazba na plazmatické proteiny *in vitro* přibližně 36 %.

Kofein volně prochází placentou do fetálního oběhu a vylučuje se do mateřského mléka.

Biotransformace

Metabolismus kofeinu u předčasně narozených novorozenců je velmi omezen vzhledem k nezralosti jejich systémů jaterních enzymů a většina léčivé látky se vylučuje močí. Jaterní cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) se účastní biotransformace kofeinu u starších jedinců.

U předčasně narozených novorozenců byla hlášena konverze mezi kofeinem a theofylinem; hladiny kofeinu jsou po podání theofylinu přibližně ve výši 25 % hladin theofylinu, a předpokládá se, že přibližně 3-8 % podaného kofeinu se přemění na theofylin.

Eliminace

U malých dětí je vylučování kofeinu mnohem pomalejší než u dospělých, vzhledem k nezralosti jaterních a/nebo renálních funkcí. U novorozenců dochází k vylučování téměř výlučně renální exkrecí. Střední poločas ($t_{1/2}$) a podíl kofeinu vylučovaný nezměněný močí (A_e) je nepřímě úměrný gestačnímu / postmenstruačnímu věku. U novorozenců je $t_{1/2}$ přibližně 3-4 dny a A_e je přibližně 86 % (během 6 dnů). Do 9 měsíců věku se metabolismus kofeinu přibližuje metabolismu kofeinu pozorovanému u dospělých ($t_{1/2} = 5$ hodin a $A_e = 1$ %).

Studie hodnotící farmakokinetiku kofeinu u novorozenců s jaterní nebo renální nedostatečností nebyly provedeny.

V přítomnosti významné poruchy funkce ledvin je vzhledem k zvýšené možnosti kumulace nutná snížená denní udržovací dávka kofeinu a dávkování má být určeno podle vyšetření hladin kofeinu v krvi. U nedonošených dětí s cholestatickou hepatitidou byl zjištěn prodloužený poločas eliminace kofeinu se zvýšením plazmatických hladin nad hranici normálu, z čehož plyne, že při stanovení dávky u těchto pacientů je nutná zvláštní opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání kofeinu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Při vysokých dávkách byly však u hlodavců indukovány konvulze.

V terapeutických dávkách byly u novorozených potkanů navozeny jisté změny v chování, velmi pravděpodobně následkem zvýšené exprese adenosinového receptoru, která přetrvávala do dospělosti. Bylo zjištěno, že kofein nepředstavuje mutagenní ani onkogenní riziko. Teratogenní potenciál a účinky na reprodukční schopnosti pozorované u zvířat nejsou relevantní pro indikaci podání u předčasně narozených dětí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát natrium-citrátu
Voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo současně podáván ve stejném intravenózním setu s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření ampulky musí být léčivý přípravek okamžitě použit.

Chemická a fyzikální kompatibilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska je nutné, aby byl léčivý přípravek, pokud je podáván s infuzními přípravky, použit okamžitě po naředění aseptickou technikou.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla třídy I, o obsahu 1 ml označená 2 modrými kroužky.

Balení obsahuje 50 ampulek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Při manipulaci s léčivým přípravkem musí být přísně dodržována aseptická technika, protože v něm nejsou obsaženy žádné konzervační látky.

Přípravek Gencebok má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice nebo zda nedošlo ke změně barvy. Ampulky obsahující roztok se změněnou barvou či s viditelnými částicemi musí být zlikvidovány.

Přípravek Gencebok může být použit buď neředěný nebo ředěný sterilními roztoky pro infuzi, jako je např. glukóza o koncentraci 50 mg/ml (5%), chlorid sodný o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo kalcium-glukonát o koncentraci 100 mg/ml (10%), a to okamžitě po nasátí z ampulky.

Ředěný roztok musí být čirý a bezbarvý. Neředěné a ředěné roztoky pro parenterální použití musí být před použitím vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda u nich nedošlo ke změně barvy. Roztok nesmí být použit, pokud u něj došlo ke změně barvy, nebo pokud obsahuje cizí částice.

Pouze pro jednorázové použití. Jakýkoli nepoužitý zbytek ponechaný v ampulce musí být zlikvidován. Nepoužité zbytky nesmí být ponechány pro pozdější použití.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1465/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. srpen 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci spolu s národními kompetentními orgány schválí konečný text kartičky, která bude vhodná k zobrazení na jednotkách intenzivní péče o novorozence. Kartička bude obsahovat následující klíčové prvky a bude poskytnuta všem novorozeneckým jednotkám intenzivní péče, u nichž je pravděpodobné, že budou léčivý přípravek používat po uvedení na trh:

- že přípravek Gencebok je určen k léčbě primární apnoe;
- že léčba přípravkem Gencebok musí být prováděna na novorozenecké jednotce intenzivní péče a musí ji započít a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s intenzivní péčí o novorozence;

- podrobnosti o nasycovacích a udržovacích dávkách a o tom, že se kofein může akumulovat v organismu nedonošených novorozenců kvůli dlouhému poločas;
- že dávka kofeinu vyjádřená jako čistý kofein je polovinou dávky kofeinu vyjádřenou jako kofein s kyselinou citronovou (10 mg kofeinu s kyselinou citronovou je ekvivalentní 5 mg čistého kofeinu) a že lékařské předpisy mají jasně uvádět, že se má podávat kofein s kyselinou citronovou;
- že přípravek Gencebok obsahuje 10 mg kofeinu s kyselinou citronovou, což odpovídá 5 mg čistého kofeinu, a že se má podávat podle tohoto dávkovacího schématu:

	Dávka kofeinu s kyselinou citronovou (objem)	Dávka kofeinu s kyselinou citronovou (mg/kg tělesné hmotnosti)	Cesta podání	Frekvence
Nasycovací dávka	2,0 ml/kg tělesné hmotnosti	20 mg/kg tělesné hmotnosti	Intravenózní infúze (v trvání 30 minut)	Jednou
Udržovací dávka*	0,5 ml/kg tělesné hmotnosti	5 mg/kg tělesné hmotnosti	Intravenózní infúze (v trvání 10 minut) nebo perorální podání	Každých 24 hodin*

* Počínaje 24 hodin po nasycovací dávce.

- že se má léčivý přípravek používat bezprostředně po otevření ampulky a nepoužitou část přípravku, která v ampulce zůstala, je zapotřebí zlikvidovat;
- že možná bude nutné měřit výchozí hladiny v plazmě kvůli zvýšenému riziku toxicity, pokud
 - o byl novorozenec předtím léčen teofylinem;
 - o matka požívala velká množství kofeinu před porodem nebo kojením;
- že kofein a teofylin se nemají používat souběžně;
- že v případě, kdy se kofein a doxapram používají souběžně, pacienta je zapotřebí pečlivě sledovat;
- že může být nezbytné dodatečné sledování kofeinu v plazmě a úprava dávky v rizikových situacích, jako jsou nedonošení kojenci:
 - o s cholestatickou hepatitidou;
 - o s významnou poruchou funkce ledvin;
 - o s křečovými poruchami;
 - o se srdečním onemocněním;
 - o mladší než 28 týdnů gestačního věku a/nebo s tělesnou hmotností < 1000 g, zvláště když dostávají parenterální výživu;
 - o při spolupodávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že mohou narušovat metabolismus kofeinu;
- že srdeční poruchy (včetně arytmií) mohou vznikat u novorozenců s dříve existujícím srdečním onemocněním;
- že všechny podezřelé nežádoucí účinky je nutno hlásit v souladu s národními požadavky na jejich hlášení,
- zvláště v případě, že je podezření na konvulze, epileptické záchvaty, nekrotizující enterokolitidu, známky a příznaky odnětí kofeinu, medicínsky abnormální pokles přírůstku tělesné hmotnosti novorozence nebo interakce s jinými léčivy, u nichž je podezření na souvislosti s používáním kofeinu s kyselinou citronovou, by měly být tyto situace hlášeny <uved'te název a adresu místního zastoupení Gennisium Pharma.>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gencebok 10 mg/ml infuzní roztok
coffeini citras
(odpovídá coffeinum 5 mg/ml)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras 10 mg (odpovídá coffeinum 5 mg).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
50 ampulek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání
Perorální podání
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Použijte okamžitě po otevření nebo naředění.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1465/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ AMPULKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Gencebok 10 mg/ml infuzní roztok
Coffeini citras
(odpovídá coffeinum 5 mg/ml)
i.v./perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg/1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Gencebok 10 mg/ml infuzní roztok coffeini citras

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje údaje důležité pro Vašeho novorozence.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého dětského lékaře.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Gencebok a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Gencebok
3. Jak se přípravek Gencebok používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Gencebok uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Gencebok a k čemu se používá

Přípravek Gencebok obsahuje léčivou látku kofein s kyselinou citronovou, což je látka stimulující centrální nervový systém a patřící do skupiny methylxantinů.

Přípravek Gencebok se používá v léčbě přerušovaného dýchání u nedonošených dětí (primární apnoe nedonošených novorozenců).

K těmto krátkým intervalům, kdy děti přestávají dýchat, dochází následkem nezralosti dýchacího centra dětí.

Bylo prokázáno, že tento léčivý přípravek snižuje počet epizod přerušovaného dýchání u nedonošených novorozenců.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Gencebok

Nepoužívejte přípravek Gencebok

- jestliže je novorozenec alergický na kofein s kyselinou citronovou nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Než bude Vašemu novorozenci podán přípravek Gencebok, porad'te se s jeho lékařem.

Před zahájením léčby apnoe z nezralosti přípravkem Gencebok musejí být jiné příčiny apnoe vyloučeny, anebo musejí být řádně léčeny lékařem Vašeho dítěte.

Přípravek Gencebok se musí používat s opatrností. Informujte lékaře Vašeho dítěte:

- jestliže má novorozenec epileptické záchvaty (křeče)
- jestliže má novorozenec jakékoli srdeční onemocnění
- jestliže má novorozenec problémy s játry nebo ledvinami
- jestliže novorozenec často ublinkává
- jestliže novorozenec močí více, než je běžné
- jestliže novorozenec málo přibývá na váze nebo přijímá málo potravy

- jestliže matka konsumovala před porodem kofein

Další léčivé přípravky a přípravek Gencebok:

Informujte lékaře Vašeho dítěte o všech lécích, které novorozenec užívá, které v nedávné době užíval nebo které možná bude užívat.

Informujte lékaře Vašeho dítěte, jestliže byl novorozenec dříve léčen teofylinem. Během léčby přípravkem Gencebok nepoužívejte následující léky, aniž byste o tom řekl(a) lékaři Vašeho dítěte.

Může být zapotřebí, aby lékař upravil dávku nebo vyměnil některý z léků za jiný:

- theofylin (používaný k léčbě dýchacích potíží)
- doxapram (používaný k léčbě dýchacích potíží)
- cimetidin (používaný k léčbě žaludečních onemocnění)
- ketokonazol (používaný k léčbě infekcí způsobených plísněmi)
- fenobarbital (používaný k léčbě epilepsie)
- fenytoin (používaný k léčbě epilepsie)

Tento lék může zvyšovat riziko závažného střevního onemocnění s krvavými stolicemi (nekrotizující enterokolitida), když je podáván s léky používanými k léčbě žaludečního onemocnění (jako jsou např. blokátory histaminových H₂ receptorů nebo inhibitory protonové pumpy, které snižují žaludeční sekreci).

Těhotenství a kojení

Pokud v době, kdy je dítě léčeno přípravkem Gencebok, matka kojí, nesmí matka pít kávu ani přijímat žádné jiné produkty s vysokým obsahem kofeinu, protože kofein přechází do mateřského mléka.

Přípravek Gencebok obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku”.

3. Jak se přípravek Gencebok používá

Přípravek Gencebok se používá pouze na novorozenecké jednotce intenzivní péče, ve které je k dispozici dostatečné vybavení pro dohled a sledování pacienta. Léčba se zahajuje pod dohledem lékaře se zkušenostmi v intenzivní péči o novorozence.

Dávkování

Lékař Vašeho dítěte předepíše přesné množství přípravku Gencebok podle tělesné hmotnosti dítěte. Zahajovací dávka je 20 mg na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 2 ml na kg tělesné hmotnosti).

Udržovací dávka je 5 mg na kg tělesné hmotnosti (odpovídá 0,5 ml na kg tělesné hmotnosti) každých 24 hodin.

Cesta a způsob podání

Přípravek Gencebok bude podáván řízenou nitrožilní infuzí s použitím infuzní pumpy se stříkačkou nebo jiného dávkovacího infuzního zařízení. Tento způsob podání se také nazývá „kapačka”.

Některé z dávek (udržovací dávky) mohou být podávány ústy.

Lékař Vašeho dítěte bude možná považovat za nezbytné kontrolovat hladinu kofeinu v krvi opakovanými vyšetřeními během celé doby léčby, aby se předešlo toxickým účinkům.

Délka léčby

Lékař Vašeho dítěte stanoví přesně, jak dlouho bude muset novorozenec pokračovat v léčbě přípravkem Gencebok. Jestliže uběhlo u dítěte 5 až 7 dnů bez záchvatů apnoe, lékař léčbu zastaví.

Pokud novorozenec dostane více přípravku Gencebok, než by měl dostat

Pokud novorozenec dostane více kofeinu s kyselinou citronovou, než by měl dostat, může se u něj objevit horečka, rychlé dýchání (tachypnoe), neklid, svalový třes, zvracení, vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémie), nízká hladina draslíku (hypokalémie), vysoké hladiny některých látek v krvi (močovina), zvýšený počet některých buněk (bílých krvinek) v krvi a epileptické záchvaty (křeče). V případě, že k tomu dojde, musí být léčba přípravkem Gencebok okamžitě zastavena a lékař Vašeho dítěte začne léčit předávkování.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Je však obtížné odlišit je od častých komplikací, které se u nedonošených dětí vyskytují, a od komplikací v důsledku tohoto onemocnění.

Při léčbě přípravkem Gencebok může u novorozence dojít k některým z následujících nežádoucích účinků:

Závažné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, jejichž frekvenci nelze z dostupných údajů určit

- závažné onemocnění střev s krvavými stolicemi (nekrotizující enterokolitida)

Následující jiné nežádoucí účinky může lékař Vašeho dítěte rovněž považovat v kontextu celkového klinického vyšetření za závažné.

Jiné nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- zánětlivé reakce v místě podání infuze
- srdeční poruchy, jako je např. rychlá srdeční akce (tachykardie)
- změny hladiny cukru v krvi nebo v séru (hyperglykémie)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- stimulace centrálního nervového systému, například epileptické záchvaty (křeče)
- srdeční poruchy, například nepravidelná srdeční akce (arytmie)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1 000):

- alergické reakce

Nežádoucí účinky, jejichž frekvenci nelze z dostupných údajů určit:

- infekce v krevním oběhu (seps)
- změny hladiny cukru v krvi nebo v séru (hypoglykémie), porucha růstu, nesnášenlivost stravy
- stimulace centrálního nervového systému, jako je např. zvýšená dráždivost, nervozita a neklid; poškození mozku
- hluchota
- regurgitace (návrat polknuté stravy zpět do úst), zvýšení žaludečního aspirátu
- zvýšené močení, zvýšení některých látek v moči (sodíku a vápníku)
- změny v krevních testech (snížená hladina hemoglobinu po déletrvajícím léčbě a snížení hladiny hormonu štítné žlázy při zahájení léčby)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho novorozence vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému**

hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Gencebok uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Ampulky všech parenterálně podávaných roztoků musejí být před podáním zkontrolovány pohledem, zda neobsahují částice hmoty. Po otevření ampulky musí být léčivý přípravek okamžitě použit.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Gencebok obsahuje

Léčivou látkou je coffeini citras

Jeden ml obsahuje coffeini citras 10 mg (odpovídá coffeinum 5 mg/ml).

Jedna ampulka o objemu 1 ml obsahuje coffeini citras 10 mg (odpovídá coffeinum 5 mg).

Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu a voda pro injekci.

Jak přípravek Gencebok vypadá a co obsahuje toto balení

Gencebok je infuzní roztok.

Gencebok je čirý bezbarvý roztok, dodávaný ve skleněných ampulkách označených 2 modrými kroužky. Krabice obsahuje 50 ampulek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - Francie

Výrobce (odpovědný za propuštění šarží)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Francie

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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@gennisium.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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@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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podrobné informace jsou uvedeny v příloženém souhrnu údajů o přípravku Gencebok.