

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gencebok 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 10 mg Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat), entsprechend 5 mg Coffein.

Jede 1-ml-Ampulle enthält 10 mg Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat), entsprechend 5 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung mit einem pH-Wert von 4,8 und einer Osmolalität von 65 bis 95 mOSM/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der primären Apnoe bei Frühgeborenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit Coffeincitrat muss unter der Aufsicht eines in der intensivmedizinischen Versorgung Neugeborener erfahrenen Arztes erfolgen. Die Behandlung darf nur auf einer neonatologischen Intensivstation durchgeführt werden, auf der die für die Patientenüberwachung benötigten angemessenen Einrichtungen zur Verfügung stehen.

Dosierung

Das empfohlene Dosierregime für bis dahin unbehandelte Kinder sieht eine Initialdosis von 20 mg Coffeincitrat pro kg Körpergewicht vor, angewendet als langsame intravenöse Infusion über 30 Minuten unter Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder einer sonstigen skalierten Infusionsvorrichtung. Nach einem Intervall von 24 Stunden können dann Erhaltungsdosen von 5 mg pro kg Körpergewicht als langsame intravenöse Infusion über 10 Minuten alle 24 Stunden gegeben werden. Alternativ können Erhaltungsdosen von 5 mg pro kg Körpergewicht oral gegeben werden, zum Beispiel über eine nasogastrale Sonde alle 24 Stunden.

Die empfohlenen Initial- und Erhaltungsdosen für Coffeincitrat sind der folgenden Tabelle zu entnehmen, aus der auch klar hervorgeht, in welchem Verhältnis Injektionsvolumina und angewendete Coffeincitratdosen zueinanderstehen.

Die Dosis für die Coffeinbase entspricht der Hälfte der Dosis für Coffeincitrat (10 mg Coffeincitrat entsprechen 5 mg Coffeinbase).

	Coffeincitratdosis (Volumen)	Coffeincitratdosis (mg/kg Körpergewicht)	Art der Anwendung	Häufigkeit der Anwendung
Initialdosis	2,0 ml/kg Körpergewicht	20 mg/kg Körpergewicht	Intravenöse Infusion (über 30 Minuten)	Einmal

Erhaltungsdosis*	0, 5 ml/kg Körpergewicht	5 mg/kg Körpergewicht	Intravenöse Infusion (über 10 Minuten) oder zum Einnehmen	Alle 24 Stunden*
------------------	-----------------------------	--------------------------	---	---------------------

* Beginnend 24 Stunden nach der Initialdosis

Bei Frühgeborenen, die nicht ausreichend auf die empfohlene Initialdosis ansprechen, kann nach 24 Stunden eine zweite Initialdosis von maximal 10 – 20 mg/kg gegeben werden.

Höhere Erhaltungsdosen von 10 mg/kg Körpergewicht könnten für den Fall eines unzureichenden Ansprechens in Betracht gezogen werden, wobei an das Potenzial für eine Coffein-Akkumulation aufgrund der langen Halbwertszeit bei Frühgeborenen und die im Verhältnis zum postmenstruellen Alter fortschreitend zunehmende Fähigkeit zur Metabolisierung von Coffein zu denken ist (siehe Abschnitt 5.2). Sofern dies klinisch angezeigt ist, sollten die Coffeinspiegel im Plasma kontrolliert werden. Die Diagnose einer Frühgeborenenapnoe muss möglicherweise überdacht werden, wenn die Patienten nicht hinreichend auf eine zweite Initialdosis oder Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag ansprechen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassungen und Überwachung

Für den Fall eines unzureichenden klinischen Ansprechens oder bei Anzeichen für eine Toxizität kann es erforderlich sein, die Plasmakonzentrationen von Coffein während der Dauer der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren.

Zudem kann es notwendig sein, bei Vorliegen folgender Risikosituationen nach routinemäßiger Kontrolle der Plasmakonzentrationen Dosisanpassungen nach ärztlichem Ermessen vorzunehmen:

- Sehr unreife Frühgeborene (< 28 Schwangerschaftswochen und/oder Körpergewicht < 1000 g), insbesondere wenn diese parenteral ernährt werden
- Kinder mit Leber- und Nierenfunktionseinschränkung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
- Kinder mit Krampfanfällen
- Kinder mit einer bekannten und klinisch relevanten kardialen Erkrankung
- Kinder, die begleitend Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen in den Coffein-Stoffwechsel eingreifen (siehe Abschnitt 4.5)
- Kinder, deren Mütter während der Stillzeit Coffein zu sich nehmen.

Die Bestimmung der Basis-Coffeinspiegel (Ausgangswerte) ist ratsam bei:

- Kindern, deren Mütter vor der Entbindung große Mengen Coffein zu sich genommen haben (siehe Abschnitt 4.4)
- Kindern, die zuvor mit Theophyllin behandelt worden sind, da dieses zu Coffein metabolisiert wird.

Coffein hat eine verlängerte Halbwertszeit bei Frühgeborenen und kann potenziell akkumulieren, so dass bei Kindern, die über längere Zeit behandelt werden, eine Überwachung erforderlich werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Die Abnahme von Blutproben für Kontrollen sollte im Falle eines therapeutischen Versagens unmittelbar vor der nächsten Dosis und bei Verdacht auf eine Toxizität 2 bis 4 Stunden nach der vorherigen Dosis erfolgen.

Auch wenn sich in der Literatur keine definitiven Angaben zur therapeutischen Breite der Coffeinplasmakonzentration finden, lagen die Coffeinspiegel in mit einem klinischen Nutzen assoziierten Studien im Bereich von 8 bis 30 mg/l und für Plasmaspiegel unter 50 mg/l bestanden gewöhnlich keinerlei Sicherheitsbedenken.

Dauer der Behandlung

Die optimale Behandlungsdauer steht bislang nicht fest. In einer neueren groß angelegten Multizenterstudie bei Frühgeborenen wurde eine mediane Behandlungsdauer von 37 Tagen berichtet. In der klinischen Praxis wird die Behandlung gewöhnlich so lange fortgesetzt, bis das Kind ein postmenstruelles Alter von 37 Wochen erreicht hat. Bis zu dieser Zeit verschwindet die Frühgeborenenapnoe gewöhnlich spontan. Diese Grenze kann jedoch je nach klinischer Beurteilung im Einzelfall in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung, dem anhaltenden Auftreten von

Apnoe-Episoden trotz Behandlung und von sonstigen klinischen Erwägungen anders gesetzt werden. Es wird empfohlen, die Gabe von Coffeincitrat einzustellen, wenn beim Patienten 5 – 7 Tage kein relevanter Apnoe-Anfall aufgetreten ist.

Bei rezidivierender Apnoe kann die Gabe von Coffeincitrat entweder mit der Erhaltungsdosis oder einer halben Initialdosis wieder aufgenommen werden, je nachdem, wie lang das Zeitintervall zwischen Einstellung der Behandlung mit Coffeincitrat und erneuten Auftreten der Apnoe war.

Aufgrund der langsamen Elimination von Coffein in dieser Patientengruppe ist ein langsames Ausschleichen der Dosen bei Beendigung der Behandlung nicht erforderlich.

Da nach Beendigung der Behandlung mit Coffeincitrat ein Rückfallrisiko besteht, sollte die Überwachung des Patienten über etwa eine Woche fortgesetzt werden.

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung vor. In einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung schien die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei einer geringen Anzahl von sehr unreifen Frühgeborenen mit Nieren-/Leberfunktionsstörung höher zu sein, als bei Frühgeborenen ohne Organfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Bei Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung besteht ein erhöhtes Potenzial für eine Akkumulation. Dies erfordert eine Reduktion der täglichen Erhaltungsdosis von Coffeincitrat und die Dosierung sollte an den Coffeinkonzentrationen im Plasma ausgerichtet werden.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen hängt die Clearance von Coffein nicht von der Leberfunktion ab. Die Coffeinverstoffwechselung in der Leber entwickelt sich progressiv in den Wochen nach der Geburt. Bei älteren Kindern kann eine Lebererkrankung die Überwachung der Coffeinplasmaspiegel und Dosisanpassungen erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Coffeincitrat kann als intravenöse Infusion und als Lösung zum Einnehmen angewendet werden. Das Arzneimittel darf nicht als intramuskuläre, subkutane, intrathekale oder intraperitoneale Injektion angewendet werden.

Bei intravenöser Anwendung sollte Coffeincitrat über eine kontrollierte intravenöse Infusion gegeben werden, die nur unter Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder sonstigen skalierten Infusionsvorrichtungen vorgenommen werden sollte. Coffeincitrat kann entweder unverdünnt angewendet werden oder in sterilen Infusionslösungen wie Glucose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Calciumgluconat 100 mg/ml (10 %) unmittelbar nach Entnahme aus der Ampulle verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Apnoe

Die Frühgeborenenapnoe ist eine Ausschlussdiagnose. Sonstige Ursachen einer Apnoe (z. B. Erkrankungen des zentralen Nervensystems, eine primäre Lungenerkrankung, Anämie, Sepsis, metabolische Störungen, kardiovaskuläre Fehlbildungen oder eine obstruktive Apnoe) sollten ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden, bevor eine Behandlung mit Coffeincitrat eingeleitet wird. Ein Nichtansprechen auf die Coffeinbehandlung (erforderlichenfalls abgesichert durch eine Bestimmung der Plasmaspiegel) könnte darauf hindeuten, dass hinter der Apnoe eine andere Ursache steckt.

Coffeingenuss

Bei Neugeborenen, deren Mütter vor der Entbindung große Mengen Coffein zu sich genommen haben, sollten die Basis-Coffeinplasmakonzentrationen (Ausgangswerte) vor der Einleitung der Behandlung mit Coffeincitrat bestimmt werden, da Coffein problemlos die Plazenta passiert und in den fetalen Blutkreislauf gelangt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Stillende Mütter von mit Coffeincitrat behandelten Neugeborenen sollten keine coffeinhaltigen Lebensmittel und Getränke und auch keine coffeinhaltigen Arzneimittel zu sich nehmen (siehe Abschnitt 4.6), da Coffein in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.2).

Theophyllin

Bei zuvor mit Theophyllin behandelten Neugeborenen sollten die Basis-Coffeinplasmakonzentrationen (Ausgangswerte) bestimmt werden, bevor eine Behandlung mit Coffeincitrat eingeleitet wird, da Frühgeborene Theophyllin zu Coffein verstoffwechseln.

Krampfanfälle

Coffein ist ein Stimulans des zentralen Nervensystems und in Fällen von Coffeinüberdosierung wurden Krampfanfälle berichtet. Bei Neugeborenen mit Krampfleiden ist Coffeincitrat mit extremer Vorsicht anzuwenden.

Kardiovaskuläre Reaktionen

In veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, dass Coffein die Herzfrequenz, den linksventrikulären Auswurf und das Schlagvolumen erhöht. Daher sollte Coffeincitrat bei Neugeborenen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt Hinweise darauf, dass Coffein bei anfälligen Personen Tachyarrhythmien hervorruft. Bei Neugeborenen ist dies gewöhnlich eine einfache Sinustachykardie. Wenn in der Kardiotokographie-Ableitung vor der Geburt irgendwelche ungewöhnlichen Rhythmusstörungen (CTG) aufgefallen sind, ist bei der Anwendung von Coffeincitrat Vorsicht geboten.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Coffeincitrat darf bei Frühgeborenen mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden. In einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung schien die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei einer geringen Anzahl von sehr unreifen Frühgeborenen mit Nieren-/Leberfunktionsstörung höher zu sein, als bei Frühgeborenen ohne Organfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Um eine Toxizität in dieser Patientengruppe zu vermeiden, sollten Dosisanpassungen je nach Coffeinplasmakonzentrationen vorgenommen werden.

Nekrotisierende Enterokolitis

Nekrotisierende Enterokolitis ist eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen. Es liegen Berichte über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Methylxanthinen und der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis vor. Jedoch konnte kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Anwendung von Coffein oder einem sonstigen Methylxanthin und einer nekrotisierenden Enterokolitis festgestellt werden. Wie alle Frühgeborenen sollten auch die mit Coffeincitrat behandelten sorgfältig auf die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Coffeincitrat ist mit Vorsicht bei Kindern anzuwenden, die an einem gastroösophagealen Reflux leiden, da die Behandlung diese Erkrankung verschlimmern kann.

Coffeincitrat bewirkt eine allgemeine Stoffwechselsteigerung, die zu einem höheren Energie- und Ernährungsbedarf während der Therapie führen kann.

Die durch Coffeincitrat induzierte Diurese und Elektrolytverluste können eine Korrektur im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt erforderlich machen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Frühgeborenen tritt eine Interkonversion zwischen Coffein und Theophyllin auf. Diese Wirksubstanzen sollten daher nicht gleichzeitig angewendet werden.

Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) ist das am Coffeinmetabolismus beim Menschen beteiligte Hauptenzym. Daher hat Coffein das Potenzial, mit Wirkstoffen zu interagieren, die Substrate für CYP1A2 sind, CYP1A2 hemmen oder CYP1A2 induzieren. Jedoch ist bei Frühgeborenen der Coffeinmetabolismus aufgrund der Unreife der Leberenzymssysteme beschränkt.

Obgleich nur wenige Daten zu Wechselwirkungen von Coffein mit anderen Wirkstoffen bei Frühgeborenen vorliegen, kann es sein, dass nach der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die bekanntermaßen die Coffeinelimination bei Erwachsenen herabsetzen (z. B. Cimetidin und Ketoconazol), eine Dosisreduktion für Coffeincitrat erforderlich ist. Umgekehrt kann eine Erhöhung der Coffeincitratdosen nach der begleitenden Gabe von Wirksubstanzen erforderlich sein, die die Coffeinelimination bekanntermaßen erhöhen (z. B. Phenobarbital und Phenytoin). Wo Zweifel über mögliche Wechselwirkungen vorliegen, sollte eine Bestimmung der Coffeinplasmakonzentrationen erfolgen.

Da eine bakterielle Überwucherung im Darm mit der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis assoziiert ist, kann die gleichzeitige Gabe von Coffeincitrat mit Arzneimitteln, die die Magensäuresekretion unterdrücken (Antihistamin H2-Rezeptorenblocker oder Protonenpumpenhemmer), theoretisch das Risiko einer nekrotisierenden Enterokolitis erhöhen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die gleichzeitige Gabe von Coffein und Doxapram könnte eine Potenzierung ihrer stimulatorischen Wirkungen auf das kardiorespiratorische System und das zentrale Nervensystem bewirken. Wenn eine gleichzeitige Anwendung indiziert ist, müssen Herzrhythmus und Blutdruck sorgfältig überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass Coffein in hohen Dosen embryotoxisch und teratogen ist. Diese Wirkungen sind nicht relevant im Hinblick auf die kurzfristige Gabe in der Patientengruppe der Frühgeborenen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Coffein geht in die Muttermilch über, passiert problemlos die Plazenta und gelangt so in den fetalen Kreislauf (siehe Abschnitt 5.2).

Stillende Mütter von mit Coffeincitrat behandelten Neugeborenen sollten keine coffeinhaltigen Nahrungsmittel, Getränke und auch keine coffeinhaltigen Arzneimittel zu sich nehmen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die vor der Geburt große Mengen Coffein zu sich genommen haben, sollten vor der Einleitung der Behandlung mit Coffeincitrat die Ausgangswerte der Coffeinplasmakonzentrationen bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Die bei Tieren beobachteten Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung sind nicht relevant für die angezeigte Anwendung bei Frühgeborenen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die bekannten pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von Coffein und sonstigen Methylxanthinen sind prädiktiv für die wahrscheinlichen Nebenwirkungen von Coffeincitrat. Die beschriebenen Wirkungen beinhalten eine Stimulation des zentralen Nervensystems (ZNS) wie Krämpfe, Reizbarkeit, Ruhelosigkeit und Nervosität, kardiale Wirkungen wie Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie und erhöhtes Schlagvolumen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wie Hyperglykämie. Diese Wirkungen sind dosisbezogen und können eine Bestimmung der Plasmaspiegel sowie Dosisreduktion erforderlich machen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in der veröffentlichten Literatur zu Kurz- und Langzeitanwendungen beschriebenen und in einer Sicherheitsstudie nach Zulassung beobachteten Nebenwirkungen, die mit Coffeincitrat in Verbindung gebracht werden können, sind unten nach Systemorganklasse und bevorzugter Benennung (MedDRA) aufgeführt.

Die Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Häufig
	Hypoglykämie, Gedeihstörung, Ernährungsunverträglichkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Krämpfe	Gelegentlich
	Reizbarkeit, Nervosität, Ruhelosigkeit, Hirnschädigung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Taubheit	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
	Arrhythmie	Gelegentlich
	Erhöhter linksventrikulärer Auswurf und erhöhtes Schlagvolumen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Regurgitation, vermehrte Aspiration von Mageninhalt, nekrotisierende Enterokolitis	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Phlebitis an der Infusionsstelle, Entzündung an der Infusionsstelle	Häufig

Untersuchungen	Vermehrte Urinausscheidung, Natrium und Calcium im Urin erhöht, Hämoglobin vermindert, Thyroxin vermindert	Nicht bekannt
----------------	--	---------------

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nekrotisierende Enterokolitis ist eine häufige Ursache von Morbidität und Mortalität bei Frühgeborenen. Es liegen Berichte über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Methylxanthinen und der Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis vor. Jedoch konnte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Coffein oder einem sonstigen Methylxanthin und einer nekrotisierenden Enterokolitis nicht gesichert werden.

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie zu Coffeincitrat bei 85 Frühgeborenen (siehe Abschnitt 5.1) wurde eine nekrotisierende Enterokolitis in der verblindeten Phase der Studie bei zwei mit Verum behandelten Kindern und bei einem mit Placebo behandelten Kind festgestellt, und in der offenen Phase der Studie bei drei mit Coffein behandelten Kindern. Drei der Kinder, die während der Studie eine nekrotisierende Enterokolitis entwickelten, starben. Eine groß angelegte Multizenterstudie (n = 2006), die die langfristige Entwicklung von mit Coffeincitrat behandelten Frühgeborenen untersuchte (siehe Abschnitt 5.1), zeigte keine erhöhte Häufigkeit für das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis in der Coffein-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Wie alle Frühgeborenen sollten auch die mit Coffeincitrat behandelten Kinder sorgfältig auf die Entwicklung einer nekrotisierenden Enterokolitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hirnschädigung, Krämpfe und Taubheit wurden berichtet, waren aber in der Placebo-Gruppe häufiger. Coffein kann die Erythropoietinsynthese unterdrücken und daher bei längerer Behandlung die Hämoglobinkonzentration reduzieren.

Bei Kindern wurde zu Beginn der Therapie ein vorübergehender Abfall von Thyroxin (T4) festgestellt, aber dieser ist unter der Erhaltungstherapie nicht nachhaltig.

Die verfügbaren Hinweise deuten nicht auf unerwünschte Langzeitreaktionen der neonatalen Coffeinthherapie im Hinblick auf die Ausreifung des Nervensystems, Gedeihstörungen oder auf das kardiovaskuläre, gastrointestinale oder endokrine System hin. Coffein scheint eine zerebrale Hypoxie nicht zu verstärken oder irgendeinen daraus resultierenden Schaden zu verschlimmern, obwohl die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Andere besondere Patientengruppen

In einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung mit 506 Frühgeborenen, die mit Coffeincitrat behandelt wurden, sind Sicherheitsdaten von 31 sehr unreifen Frühgeborenen mit Nieren-/Leberfunktionsstörung erhoben worden. Die Nebenwirkungen schienen in dieser Untergruppe mit Organfunktionsstörung häufiger zu sein als bei anderen beobachteten Neugeborenen ohne Organfunktionsstörung. Am häufigsten wurden Herzerkrankungen (Tachykardie, ein einziger Fall von Arrhythmie) gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Veröffentlichungen wurden Coffeinplasmaspiegel in Folge einer Überdosierung im Bereich von etwa 50 mg/l bis 350 mg/l berichtet.

Symptome

Die in der Literatur für eine Coffeinüberdosierung bei Frühgeborenen berichteten Zeichen und Symptome sind Hyperglykämie, Hypokaliämie, feiner Tremor der Extremitäten, Ruhelosigkeit, Hypertonie, Opisthotonus, tonisch-klonische Bewegungen, Krampfanfälle, Tachypnoe, Tachykardie, Erbrechen, gastrale Reizung, gastrointestinale Blutung, Pyrexie, Nervosität, erhöhter Blutharnstoff und vermehrte Zahl weißer Blutzellen sowie unmotivierter Kiefer- und Lippenbewegungen. Es wurde ein Fall einer Coffeinüberdosierung berichtet, der durch die Entwicklung einer intraventrikulären Blutung und langfristige neurologische Folgeerscheinungen erschwert wurde. Es wurden keine Todesfälle im Zusammenhang mit einer Coffeinüberdosierung bei Frühgeborenen berichtet.

Behandlung

Die Behandlung einer Coffeinüberdosierung erfolgt primär symptomatisch und supportiv. Die Kalium- und Glucosespiegel im Plasma sollten überwacht und eine Hypokaliämie und Hyperglykämie korrigiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Coffeinkonzentrationen im Plasma nach einer Austauschtransfusion abfallen. Krämpfe können mit einer intravenösen Gabe von Antikonvulsiva (Diazepam oder ein Barbiturat wie Pentobarbital-Natrium oder Phenobarbital) behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Xanthin-Derivate, ATC-Code: N06BC01

Wirkmechanismus

Coffein ist von seiner Struktur her mit den Methylxanthinen Theophyllin und Theobromin verwandt. Ein Großteil seiner Wirkungen ist der Antagonisierung der Adenosinrezeptorwirkung über die Rezeptorsubtypen A₁ als auch A_{2A} zuzuschreiben, die in Rezeptorbindungstests nachgewiesen und in Konzentrationen beobachtet wurden, die im Bereich derer lagen, die in der therapeutischen Anwendung für diese Indikation erreicht wurden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Coffein wirkt hauptsächlich als ZNS-Stimulans. Darauf beruht auch die Wirkung von Coffein bei der Frühgeborenenapnoe, für die verschiedene der Wirkung zugrundeliegende Mechanismen vorgeschlagen wurden: (1) Stimulation des Atemzentrums, (2) Erhöhung der Minutenventilation, (3) Absenkung der Hyperkapnieschwelle, (4) gesteigerte Hyperkapnieantwort, (5) Erhöhung des Skelettmuskeltonus, (6) Verminderung der Zwerchfellerschöpfung, (7) Erhöhung der Stoffwechselrate und (8) Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von Coffeincitrat wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie bewertet, in der Coffeincitrat mit Placebo bei 85 Frühgeborenen (Gestationsalter 28 bis < 33 Wochen) mit Frühgeborenenapnoe verglichen wurde. Die Kinder erhielten als Initialdosis 20 mg/kg Coffeincitrat intravenös. Daran anschließend wurde eine tägliche Erhaltungsdosis von 5 mg/kg Coffeincitrat entweder intravenös oder oral (über eine Ernährungssonde) über bis zu 10 – 12 Tagen gegeben. Das Prüfprotokoll erlaubte es, Kinder mit einer offenen Coffeincitratbehandlung zu „retten“, wenn deren Apnoe unbeherrschbar blieb. In diesem Fall erhielten die Kinder eine zweite Initialdosis von 20 mg/kg Coffeincitrat nach der Behandlung an Tag 1 und vor der Behandlung an Tag 8.

Unter der Coffeincitratbehandlung gab es mehr Tage ohne jede Apnoe (3,0 Tage versus 1,2 Tage für Placebo; $p = 0,005$); auch gab es einen höheren Prozentsatz von Patienten ohne Apnoeanfälle für ≥ 8 Tage (Coffein 22 % versus Placebo 0 %).

Eine neuere, groß angelegte Placebo-kontrollierte Multizenterstudie ($n = 2006$) untersuchte die kurz- und langfristigen (18 – 21 Monate) Behandlungsergebnisse von mit Coffeincitrat behandelten

Frühgeborenen. Die in die Behandlung mit Coffeincitrat randomisierten Frühgeborenen erhielten eine intravenöse Initialdosis von 20 mg/kg und im Anschluss daran eine tägliche Erhaltungsdosis von 5 mg/kg. Bei persistierender Apnoe konnte die tägliche Erhaltungsdosis auf maximal 10 mg/kg Coffeincitrat erhöht werden. Die Erhaltungsdosen wurden wöchentlich auf Veränderungen im Körpergewicht angepasst und konnten in Form einer Lösung zum Einnehmen gegeben werden, sobald für das Kind eine komplett enterale Ernährung verträglich war. Die Coffeintherapie reduzierte die Rate der bronchopulmonalen Dysplasie [Odds Ratio (95 % KI) 0,63 (0,52 bis 0,76)] und verbesserte die Überlebensrate ohne bleibende neurologische Behinderung [Odds Ratio (95 % KI) 0,77 (0,64 bis 0,93)].

Die Größenordnung und Ausrichtung der Coffeinwirkung auf Tod und Behinderung war je nach Grad der Atemunterstützung, die die Kinder bei der Randomisierung benötigten, unterschiedlich und deutete auf einen größeren Nutzen für die atemunterstützten Kinder hin [Odds Ratio (95 % KI) für Tod und Behinderung, siehe Tabelle unten].

Tod oder Behinderung nach Untergruppe der Atemunterstützung bei Eintritt in die Studie

Untergruppen	Odds Ratio (95 % KI)
Keine Unterstützung	1,32 (0,81 bis 2,14)
Nicht-invasive Atemunterstützung	0,73 (0,52 bis 1,03)
Endotracheale Intubation	0,73 (0,57 bis 0,94)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Coffeincitrat ist leicht wasserlöslich. Der Citratanteil wird nach der Infusion oder Aufnahme rasch verstoffwechselt.

Resorption

Der Wirkungseintritt von Coffein aus Coffeincitrat erfolgt innerhalb von Minuten nach Infusionsbeginn. Nach oraler Gabe von 10 mg Coffeinbase/kg Körpergewicht bei Frühgeborenen liegt die maximale Plasmakonzentration ($C_{\max}$) von Coffein im Bereich von 6 bis 10 mg/l und die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ($t_{\max}$) im Bereich von 30 min bis 2 h. Der Resorptionsgrad wird durch Muttermilchersatz nicht beeinflusst, aber die $t_{\max}$ kann verlängert sein.

Verteilung

Coffein gelangt nach der Gabe von Coffeincitrat rasch ins Gehirn. Coffeinkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis von Frühgeborenen entsprechen in etwa den Plasmaspiegeln von Coffein. Das mittlere Verteilungsvolumen (V_d) von Coffein bei Kindern (0,8 – 0,9 l/kg) ist geringfügig höher als das bei Erwachsenen (0,6 l/kg). Für Neugeborene oder Kleinkinder sind keine Daten zur Plasmaproteinbindung verfügbar. Bei Erwachsenen wird die mittlere Plasmaproteinbindung *in vitro* mit etwa 36 % berichtet.

Coffein passiert problemlos die Plazenta und gelangt so in den fetalen Kreislauf. Außerdem geht Coffein in die Muttermilch über.

Biotransformation

Der Coffeinmetabolismus bei Frühgeborenen ist aufgrund der Unreife der Leberenzymssysteme sehr beschränkt und ein Großteil der Wirksubstanz wird über den Urin eliminiert. Bei älteren Patienten ist das Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) in der Leber an der Biotransformation von Coffein beteiligt. Bei Frühgeborenen wurde über eine Interkonversion zwischen Coffein und Theophyllin berichtet, d. h., nach der Gabe von Theophyllin werden etwa 25 % des Theophyllins zu Coffein umgewandelt, und es ist davon auszugehen, dass etwa 3 – 8 % des verabreichten Coffeins in Theophyllin umgewandelt werden.

Elimination

Bei Säuglingen erfolgt die Elimination von Coffein aufgrund der unreifen Leber- und/oder Nierenfunktion wesentlich langsamer als bei Erwachsenen. Bei Neugeborenen erfolgt die Coffein-Clearance fast vollständig über die renale Exkretion. Die mittlere Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und die unverändert über den Urin ausgeschiedene Fraktion (A_e) von Coffein bei Kindern stehen in umgekehrtem Verhältnis zum Gestationsalter/postmenstruellen Alter. Bei Neugeborenen beträgt die $t_{1/2}$ etwa 3 – 4 Tage und die A_e etwa 86 % (innerhalb von 6 Tagen). Im Alter von 9 Monaten entspricht der Coffeinmetabolismus in etwa dem von Erwachsenen ($t_{1/2} = 5$ Stunden und $A_e = 1$ %).

Es wurden bislang keine Studien zur Pharmakokinetik von Coffein bei Neugeborenen mit Leber- oder Niereninsuffizienz durchgeführt.

Bei Vorliegen einer signifikanten Nierenfunktionseinschränkung ist in Anbetracht des erhöhten Potenzials für eine Akkumulation eine Reduktion der täglichen Erhaltungsdosis von Coffein erforderlich und die Dosierung sollte sich nach den im Blut gemessenen Coffeinkonzentrationen richten. Bei Frühgeborenen mit cholestatischer Hepatitis wurde eine verlängerte Coffeineliminationshalbwertszeit mit einem Anstieg der Plasmaspiegel über den normalen Varianzbereich hinaus gefunden, was ein besonders vorsichtiges Vorgehen im Hinblick auf die Dosierung bei diesen Patienten nahelegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität von Coffein bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Jedoch wurden bei Nagetieren durch die Gabe hoher Dosen Krämpfe induziert. Bei therapeutischen Dosen wurden bestimmte Verhaltensänderungen bei neugeborenen Ratten hervorgerufen, wahrscheinlich infolge einer erhöhten Adenosinrezeptorexpression, die bis in das Erwachsenenalter hinein anhielt. Es konnte gezeigt werden, dass von Coffein keinerlei mutagenes oder onkogenes Risiko ausgeht. Das bei Tieren beobachtete teratogene Potenzial und Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung sind nicht relevant für die angezeigte Anwendung in der Patientengruppe der Frühgeborenen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gleichzeitig über dieselbe intravenöse Infusionsleitung angewendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch der Ampulle ist das Arzneimittel unverzüglich zu verwenden.

Die chemisch-physikalische Kompatibilität der verdünnten Lösung konnte über 24 Stunden bei 25 °C gezeigt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel, wenn es mit Infusionslösungen angewendet wird, unmittelbar nach der Verdünnung in aseptischer Arbeitsweise verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Ampulle aus klarem Typ-I-Glas, codiert mit 2 blauen Ringen Packungsgröße von 50 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung des Arzneimittels ist durchgängig auf eine streng aseptische Arbeitsweise zu achten, da kein Konservierungsmittel enthalten ist.

Gencebok sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen inspiziert werden. Ampullen, die Verfärbungen der Lösung zeigen oder sichtbare feste Bestandteile enthalten, sind zu verwerfen.

Gencebok kann entweder unverdünnt verwendet werden oder unmittelbar nach Entnahme aus der Ampulle in sterilen Infusionslösungen wie Glucose 50 mg/ml (5 %), Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Calciumgluconat 100 mg/ml (10 %) verdünnt werden.

Die verdünnte Lösung muss klar und farblos sein. Unverdünnte und verdünnte parenterale Lösungen müssen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen hin inspiziert werden. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Verfärbungen oder Fremdkörper zu erkennen sind.

Nur zur Einmalanwendung. Nicht verbrauchte Restmengen in der Ampulle sind zu verwerfen. Diese dürfen nicht für eine spätere Anwendung aufbewahrt werden.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gennisium Pharma
Sven Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles – Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1465/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19 August 2020

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich mit den zuständigen nationalen Behörden auf den endgültigen Text einer Schautafel zu einigen, die sich zum Aushang auf neonatologischen Intensivstationen eignet. Die Schautafel muss die folgenden wesentlichen Angaben

enthalten und an alle Intensivstationen für Neugeborene ausgegeben werden, auf denen das Arzneimittel nach der Markteinführung wahrscheinlich angewendet wird:

- dass Gencebok für die Behandlung der primären Apnoe bestimmt ist;
- dass die Behandlung mit Gencebok auf einer neonatologischen Intensivstation erfolgen muss und von einem in der intensivmedizinischen Versorgung von Neugeborenen erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss;
- Angaben zur Start- und Erhaltungsdosis und dass Coffein bei Frühgeborenen aufgrund seiner langen Halbwertszeit akkumulieren kann;
- dass die als Coffeinbase angegebene Coffeindosis die Hälfte der Coffeindosis ist, die als Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat) angegeben wird (10 mg Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat) entsprechen 5 mg Coffeinbase) und dass aus Verordnungen klar hervorgehen muss, dass Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat) angewendet wird;
- dass Gencebok 10 mg Coffeincitrat enthält, entsprechend 5 mg Coffeinbase, und nach dem folgenden Dosierungsschema angewendet werden sollte:

	Coffeincitratdosis (Volumen)	Coffeincitratdosis (mg/kg Körpergewicht)	Art der Anwendung	Häufigkeit der Anwendung
Initialdosis	2,0 ml/kg Körpergewicht	20 mg/kg Körpergewicht	Intravenöse Infusion (über 30 Minuten)	Einmal
Erhaltungsdosis*	0,5 ml/kg Körpergewicht	5 mg/kg Körpergewicht	Intravenöse Infusion (über 10 Minuten) oder zum Einnehmen	Alle 24 Stunden*

* Beginnend 24 Stunden nach der Initialdosis

- dass das Arzneimittel unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle zu verwenden ist und dass nicht verbrauchte Reste in der Ampulle zu verwerfen sind;
- Dass aufgrund eines erhöhten Toxizitätsrisikos die Bestimmung der Basis-Coffeinspiegel im Plasma (Ausgangswerte) erforderlich sein kann, wenn
 - das Neugeborene zuvor bereits mit Theophyllin behandelt wurde,
 - die Mutter vor der Entbindung oder dem Stillen große Mengen Coffein zu sich genommen hat;
- dass Coffein und Theophyllin nicht gemeinsam angewendet werden sollen;
- dass bei gleichzeitiger Anwendung von Coffein und Doxapram der Patient engmaschig zu überwachen ist;
- dass zusätzliche Kontrollen der Plasmacoffeinspiegel und Dosisanpassungen erforderlich sein können, und zwar in Risikosituationen wie bei Frühgeborenen:
 - mit cholestatischer Hepatitis
 - mit signifikanter Nierenfunktionseinschränkung
 - mit Krampfanfällen
 - mit einer kardialen Erkrankung
 - die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden und/oder ein Körpergewicht < 1 000 g haben, insbesondere wenn sie parenteral ernährt werden
 - die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen in den Coffeinmetabolismus eingreifen.
- dass es bei Neugeborenen mit vorbestehender Herzkrankheit zu weiteren kardialen Erkrankungen (einschließlich Arrhythmien) kommen kann;

- dass über alle vermuteten Nebenwirkungen in Übereinstimmung mit den nationalen Meldeanforderungen Bericht zu erstatten ist;
- insbesondere wenn Muskelkrämpfe, Krampfanfälle, eine nekrotisierende Enterokolitis, Symptome und Zeichen eines Coffeinentzugs, eine medizinisch auffällig verminderte Gewichtszunahme des Neugeborenen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln als mit der Anwendung von Coffeincitrat in Zusammenhang stehend vermutet werden, müssen diese an <Name und Anschrift des örtlichen Vertreters von Gennisium Pharma> gemeldet werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gencebok 10 mg/ml Infusionslösung
Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat)
(entsprechend 5 mg/ml Coffeinbase)

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 1-ml-Ampulle enthält 10 mg Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat), entsprechend 5 mg Coffeinbase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
50 Ampullen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung
Zum Einnehmen
Nur zur Einmalanwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nach Anbruch der Ampulle oder Verdünnung ist das Arzneimittel unverzüglich zu verwenden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Restmengen der Lösung verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1465/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**AMPULLENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Gencebok 10 mg/ml Infusion
Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat)
(entsprechend 5 mg/ml Coffeinbase)
i.v./zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg/1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Gencebok 10 mg/ml Infusionslösung

Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Behandlung Ihres Neugeborenen mit diesem Arzneimittel begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Babys.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Neugeborenen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Babys. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Gencebok und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gencebok bei Ihrem Baby beachten?
3. Wie ist Gencebok anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Gencebok aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Gencebok und wofür wird es angewendet?

Gencebok enthält den Wirkstoff Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat), der das zentrale Nervensystem anregt und zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Methylxanthine bezeichnet werden.

Gencebok wird angewendet in der Behandlung einer wiederholt aussetzenden Atmung bei Frühgeborenen (primäre Frühgeborenenapnoe).

Diese kurzen Aussetzer, also die Zeitspanne, während der das Baby nicht atmet, sind darauf zurückzuführen, dass das Atemzentrum des Frühgeborenen noch nicht vollständig entwickelt ist. Dieses Arzneimittel reduziert die Anzahl dieser Episoden von Atemaussetzern bei Frühgeborenen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Gencebok bei Ihrem Baby beachten?

Gencebok darf nicht angewendet werden,

- wenn Ihr Neugeborenes allergisch gegen Coffeincitrat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Babys, bevor Ihr Neugeborenes Gencebok erhält.

Vor der erstmaligen Gabe von Gencebok zur Behandlung der Frühgeborenenapnoe sollten sonstige Ursachen der Apnoe ausgeschlossen bzw. vom Arzt Ihres Babys entsprechend behandelt worden sein.

Gencebok ist mit Vorsicht anzuwenden. Bitte informieren Sie den Arzt Ihres Babys:

- wenn Ihr Neugeborenes Krampfanfälle hat
- wenn Ihr Neugeborenes an einer Herzkrankheit leidet
- wenn Ihr Neugeborenes Nieren- oder Leberprobleme hat
- wenn Ihr Neugeborenes häufig an zurückfließendem Mageninhalt (Regurgitationen) leidet
- wenn Ihr Neugeborenes mehr Urin als normal produziert
- wenn Ihr Neugeborenes eine verminderte Gewichtszunahme oder Nahrungsaufnahme zeigt

- wenn Sie (die Mutter) vor der Geburt Coffein zu sich genommen haben.

Anwendung von Gencebok zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Babys, wenn bei Ihrem Neugeborenen andere Arzneimittel angewendet werden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet wurden oder beabsichtigt ist, andere Arzneimittel anzuwenden.

Bitte informieren Sie den Arzt Ihres Babys, wenn Ihr Neugeborenes zuvor mit Theophyllin behandelt wurde.

Die folgenden Arzneimittel dürfen ohne Rücksprache mit dem Arzt Ihres Babys während der Behandlung mit Gencebok nicht angewendet werden.

Der Arzt muss möglicherweise eine Dosisanpassung vornehmen oder eines der Arzneimittel auf ein anderes umstellen:

- Theophyllin (zur Behandlung von Atemnot)
- Doxapram (zur Behandlung von Atemnot)
- Cimetidin (zur Behandlung von Magenerkrankungen)
- Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Phenobarbital (zur Behandlung von Epilepsie)
- Phenytoin (zur Behandlung von Epilepsie).

Dieses Arzneimittel kann das Risiko für eine schwere Darmerkrankung mit blutigen Stühlen (nekrotisierende Enterokolitis) erhöhen, wenn es zusammen mit Arzneimitteln zur Behandlung einer Magenerkrankung angewendet wird (wie Antihistamin H2-Rezeptorblocker oder Protonenpumpenhemmer, die die Absonderung von Magensäure reduzieren).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie (die Mutter) Ihr Baby während der Behandlung mit Gencebok stillen, sollten Sie keinen Kaffee trinken oder sonstige stark coffeinhaltige Produkte zu sich nehmen, da Coffein in die Muttermilch übergeht.

Gencebok enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Gencebok anzuwenden?

Gencebok darf nur auf einer speziellen Intensivstation für Neugeborene (Neonatologie) angewendet werden, auf der die für eine Patientenüberwachung erforderlichen Einrichtungen vorhanden sind. Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines in der intensivmedizinischen Versorgung von Neugeborenen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Der Arzt Ihres Babys wird auf der Grundlage des Körpergewichts die für Ihr Kind richtige Menge Gencebok festlegen.

Die Initialdosis beträgt 20 mg pro kg Körpergewicht (entsprechend 2 ml pro kg Körpergewicht).

Die Erhaltungsdosis beträgt 5 mg pro kg Körpergewicht (entsprechend 0,5 ml pro kg Körpergewicht) alle 24 Stunden.

Hinweise zur und Art der Anwendung

Gencebok wird als kontrollierte intravenöse Infusion unter Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe oder einer sonstigen skalierten Infusionsvorrichtung angewendet. Diese Art der Anwendung ist auch bekannt unter der Bezeichnung „Tropf“.

Einige der Dosen (Erhaltungsdosen) können möglicherweise eingenommen werden.
Es kann erforderlich werden, dass der Arzt Ihres Babys sich dazu entschließt, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung anhand eines Bluttests die Coffeinspiegel zu kontrollieren, um eine Vergiftung (Toxizität) zu vermeiden.

Dauer der Behandlung

Der Arzt Ihres Babys wird festlegen, wie lange genau Ihr Neugeborenes die Therapie mit Gencebok erhalten wird. Wenn Ihr Baby 5 bis 7 Tage lang keine Apnoeanfälle hat, wird der Arzt die Behandlung beenden.

Wenn Ihr Neugeborenes eine größere Menge von Gencebok erhalten hat, als es sollte

Bei Ihrem Neugeborenen kann es zu Fieber, beschleunigter Atmung (Tachypnoe), Unruhe, Muskelzittern, Erbrechen, hohen Blutzuckerspiegeln (Hyperglykämie), niedrigen Kaliumspiegeln im Blut (Hypokaliämie), hohen Blutkonzentrationen bestimmter Substanzen (Harnstoff), einer erhöhten Zahl bestimmter Zellen (Leukozyten) im Blut sowie zu Krampfanfällen kommen, wenn es mehr Coffeincitrat erhält, als es sollte.

In diesem Fall muss die Behandlung mit Gencebok unverzüglich beendet und die Überdosierung durch den Arzt Ihres Babys behandelt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt Ihres Babys.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Jedoch ist es schwierig, diese von häufigen bei frühgeborenen Babys auftretenden Komplikationen und von erkrankungsbedingten Komplikationen zu unterscheiden.

Während der Behandlung mit Gencebok können bei Ihrem Neugeborenen die folgenden Reaktionen auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist
- schwere Erkrankung des Darmes mit blutigen Stühlen (nekrotisierende Enterokolitis)

Die folgenden sonstigen Nebenwirkungen können vom Arzt Ihres Babys im Rahmen der klinischen Beurteilung ebenfalls als schwerwiegend erachtet werden.

Sonstige Nebenwirkungen

Häufig berichtete Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- lokale Entzündungsreaktionen an der Infusionsstelle
- Herzerkrankungen wie ein beschleunigter Herzschlag (Tachykardie)
- Veränderungen des Blutzuckers (Hyperglykämie)

Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Stimulationen des zentralen Nervensystems wie Krampfanfälle
- Herzerkrankungen wie ein unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)

Selten berichtete Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktionen

Nebenwirkungen, deren Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist

- durch eine Infektion hervorgerufene “Blutvergiftung” (Sepsis)
- Veränderungen des Blutzuckers (Hypoglykämie), Gedeihstörung, Ernährungsunverträglichkeit
- Anregung des zentralen Nervensystems wie Reizbarkeit, Nervosität und Unruhe; Gehirnschäden
- Taubheit
- Rückfluss von Mageninhalt, vermehrtes Eindringen von Mageninhalt in die Atemwege
- vermehrte Urinproduktion, Anstieg bestimmter Urinbestandteile (Natrium und Calcium)
- Bluttestveränderungen (reduzierte Hämoglobinspiegel nach längerer Behandlung und reduziertes Thyroxin zu Beginn der Behandlung)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Neugeborenen Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Babys oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Gencebok aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Jegliche Ampullen, die parenteral anzuwendende Lösungen enthalten, müssen vor der Anwendung visuell auf feste Bestandteile hin überprüft werden. Nach dem Öffnen der Ampullen ist das Arzneimittel unverzüglich zu verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Gencebok enthält

Der Wirkstoff ist Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat).

Ein ml Lösung enthält 10 mg Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat), entsprechend 5 mg/ml Coffeinbase.

Jede 1-ml-Ampulle enthält 10 mg Coffein-Citronensäure-Gemisch (1:1) (Coffeincitrat), entsprechend 5 mg Coffeinbase.

Die sonstigen Bestandteile sind Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Gencebok aussieht und Inhalt der Packung

Gencebok ist eine Infusionslösung.

Gencebok ist eine klare, farblose Lösung, die in Glasampullen abgefüllt ist, die mit 2 blauen Ringen codiert sind. Jeder Karton enthält 50 Ampullen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller (Chargenfreigabe)

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

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Gennisium Pharma

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Gennisium Pharma

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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

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

România

Euromedex
Tel: 0745.038.006
medinfo_romania@euromedex.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Ausführliche Angaben finden Sie in der beigelegten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation für Gencebok.