

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gencebok 10 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg koffein-citrátot tartalmaz milliliterenként (ami 5 mg koffeinnek felel meg).

10 mg koffein-citrátot tartalmaz 1 milliliteres ampullánként (ami 5 mg koffeinnek felel meg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen, vizes oldat, amelynek pH-értéke 4,8, ozmolalitása pedig 65–95 mOsm/kg közötti.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Primer apnoe kezelése koraszülött újszülötteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A koffein-citrát-kezelést az újszülött intenzív ellátásban jártas orvos felügyelete mellett lehet megkezdeni. A kezelés kizárólag újszülött intenzív osztályon végezhető, amely megfelelő eszközökkel rendelkezik a beteg megfigyeléséhez és monitorozásához.

Adagolás

A korábban még nem kezelt csecsemők számára javasolt adagolási séma a következő: 20 mg/ttkg koffein-citrát telítő adag, 30 perces lassú intravénás infúzióban, fecskendő infúziós pumpával vagy más, beosztással ellátott infúziós eszközzel. Huszonnégy óra után 5 mg/ttkg fenntartó adag adható 10 perces lassú intravénás infúzióban, 24 óránként. A másik lehetőség, hogy 5 mg/ttkg fenntartó adagot adnak be szájon át, például nasogastricus szondán keresztül, 24 óránként.

A koffein-citrát javasolt feltöltő adagjait és fenntartó adagjait az alábbi táblázat tünteti fel, amely világosabbá teszi a kapcsolatot az injekciós térfogatok és a koffein-citrátban kifejezett beadott dózisok között. A koffein bázisban kifejezett adag a koffein-citrátban kifejezett adag fele (10 mg koffein-citrát 5 mg koffein bázisnak felel meg).

	Koffein-citrát adag (térfogat)	Koffein-citrát adag (mg/ttkg)	Beadás módja	Gyakoriság
Feltöltő adag	2,0 ml/ttkg	20 mg/ttkg	Intravénás infúzió (30 percen át)	Egyszer
Fenntartó adag *	0,5 ml/ttkg	5 mg/ttkg	Intravénás infúzió (10 percen át) vagy per os alkalmazás	24 óránként*

* Megkezdés 24 órával a feltöltő adag után

Azoknak a koraszülött újszülötteknek, akiknél a klinikai válasz a javasolt telítő adagra nem megfelelő, 24 óra elteltével egy második telítő adag (legfeljebb 10–20 mg/ttkg) adható.

Elégtelen válasz esetén megfontolható nagyobb, 10 mg/ttkg fenntartó adag – szem előtt tartva, hogy a koffein hosszú felezési ideje miatt felhalmozódhat a koraszülött újszülöttekben, valamint, hogy a menstruáció időpontjától számított életkor függvényében progresszívan nő a koffein-metabolizmus kapacitása (lásd 5.2 pont). Ha klinikai szempontból indokolt, monitorozni kell a koffein plazmaszintjét. A „koraszülöttek apnoéja” kórisme felülvizsgálatára lehet szükség, ha a beteg nem reagál megfelelően a második telítő dózissal, vagy a 10 mg/ttkg/nap fenntartó adagra (lásd 4.4 pont).

Az adagolás módosítása és monitorozás

Elégtelen klinikai válasz vagy mérgezéses tünetek esetén szükséges lehet a kezelés alatt a koffein plazmakoncentrációjának időszakos monitorozására.

Emellett előfordulhat, hogy az adagokat módosítani kell a koffein plazma koncentrációk rutin monitorozását követő orvosi döntés alapján olyan fokozott kockázatú esetekben, mint például:

- nagyon éretlen koraszülöttek (< 28 hetes gesztációs életkorban született és/vagy 1000 g alatti testsúly), különösen, ha parenterális táplálásban részesülnek,
- károsodott máj- és vesefunkciójú csecsemők (lásd 4.4 és 5.2 pont),
- epilepsziás csecsemők
- ismert és klinikailag jelentős szívbetegségben szenvedő csecsemők
- egyidejűleg olyan gyógyszereket kapó csecsemők, amelyekről ismert, hogy gátolják a koffein lebomlását (lásd 4.5 pont)
- olyan csecsemők, akiknek édesanyja a szoptatás ideje alatt koffeint fogyaszt.

Tanácsos megmérni a kiindulási koffeinszinteket a következő esetekben:

- olyan csecsemők, akiknek édesanyja szülés előtt nagy mennyiségű koffeint fogyasztott (lásd 4.4 pont)
- olyan csecsemők, akiket korábban teofillinnel kezeltek, amely koffeinné bomlik le.

A koffein felezési ideje koraszülött csecsemőknél megnyúlik, és fennáll az akkumuláció lehetősége.

Emiatt a hosszú ideig kezelt csecsemőknél szükségessé válhat a monitorozás (lásd 5.2 pont).

A monitorozáshoz a vérmintákat a terápiás válasz elmaradása esetén közvetlenül a következő adag előtt kell levenni, illetve ha mérgezésre van gyanú, akkor 2–4 órával az előző dózis után.

Bár a koffein terápiás plazma koncentráció tartományát a szakirodalom még nem határozta meg, a vizsgálatokban klinikailag kedvező hatású koffein szintek 8 és 30 mg/l között mozogtak és 50 mg/l alatti plazma szinteknél – rendes körülmények között – nem jelentkezett semmilyen biztonságossági probléma.

A kezelés időtartama

A kezelés optimális időtartamát nem határozták meg. Egy nemrégiben lezajlott nagy multicentrikus vizsgálatban koraszülött újszülötteknél 37 napos kezelési időszakról számoltak be.

A klinikai gyakorlatban a kezelés általában addig folytatódik, amíg a csecsemő el nem éri a 37 hetes postmenstruális életkort, amikor a koraszülött állapot miatti apnoe rendszerint magától rendeződik. Ez a határ azonban a kezelésre adott reakció, a kezelés ellenére folyamatosan jelenlévő apnoes epizódok vagy egyéb klinikai szempontok alapján egyes esetekben a klinikai döntésnek megfelelően felülvizsgálható. A koffein-citrát alkalmazását célszerű megszakítani, amikor a betegnél 5–7 napig nem jelentkezik jelentős apnoes roham.

Ha a beteg apnoes epizódjai visszatérnek, akkor a koffein-citrát alkalmazását újra kell kezdeni vagy a fenntartó adaggal vagy a feltöltő adag felével, attól függően, hogy mennyi idő telt el a koffein-citrát kezelés leállításától és az apnoe visszatérése között.

Mivel ebben a betegcsoportban a koffein lassan ürül ki a szervezetből, a kezelés leállításánál nem szükséges az adagot fokozatosan csökkenteni.

Mivel fennáll a veszélye annak, hogy a koffein-citrát kezelés leállítását követően az apnoe visszatér, a beteg monitorozását még körülbelül egy hétig folytatni kell.

Máj- és vesekárosodás

Korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre a máj- és vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Egy engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatban a mellékhatások gyakoribbnak bizonyultak vese-/májkárosodásban szenvedő, jelentősen koraszülött csecsemők kis létszámú csoportjában, mint a szervi károsodással nem rendelkező koraszülött csecsemőknél (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Vesekárosodás esetén fokozott a felhalmozódás lehetősége. Ilyen esetben a koffein-citrátból alacsonyabb napi fenntartó adag szükséges, és az adagot a plazma koffein szint mérések alapján kell módosítani. Nagyon éretlen koraszülött csecsemőknél a koffein clearance nem függ a májműködéstől. A koffein májban zajló metabolizmusa a születést követő hetekben progresszíven fejlődik ki, és idősebb csecsemők esetén a májbetegség indikálhatja a koffein plazmaszintjének monitorozását, illetve az adag módosítását teheti szükségessé (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A koffein-citrát intravénás infúzióban és szájon át adható. A gyógyszert tilos intramuscularis, subcutan, intrathecalis vagy intraperitonealis injekcióban beadni.

Intravénás alkalmazás esetén a koffein-citrátot ellenőrzött intravénás infúzióban kell beadni, kizárólag fecskendő infúziós pumpa vagy egyéb adag beosztásos infúziós eszköz segítségével. A koffein-citrát alkalmazható hígítás nélkül vagy közvetlenül az ampullából történő kiszívást követően steril oldatos infúziókkal, például 50 mg/ml-es (5%-os) glükózzal, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloriddal vagy 100 mg/ml-es (10%-os) kalcium-glükonáttal hígítva (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Apnoe

A koraszülötteknél jelentkező apnoe a kivételt jelentő diagnózis. Minden más apnoe okot (pl. központi idegrendszeri betegségek és tünetek, elődleges tüdőbetegség, anaemia, sepsis, anyagcserezavarok, szív- és érrendszeri rendellenességek vagy obstructív apnoe) ki kell zárni vagy a koffein-citrát-kezelés megkezdése előtt megfelelően kezelni kell. Ha a beteg nem reagál a koffein-citrát-kezelésre (szükség esetén plazmaszint méréssel megerősítve), ez annak a jele lehet, hogy az apnoe más okból alakult ki.

Koffeinfogyasztás

A szülés előtt nagy mennyiségű koffeint elfogyasztott anyák újszülöttjeinél a koffein-citrát-kezelés előtt meg kell mérni a kiindulási plazma koffeinszintet, mivel a koffein gyorsan átjut a placentán a magzati keringésbe (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A koffein-citráttal kezelt újszülötteket szoptató anyák nem fogyaszthatnak koffeintartalmú ételeket és italokat, illetve nem szedhetnek koffeint tartalmazó gyógyszereket (lásd 4.6 pont), mert a koffein kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.2 pont).

Teofillin

A korábban teofillinnel kezelt újszülötteknél a koffein-citrát kezelés előtt meg kell mérni a koffein plazmakoncentrációját, mert a koraszülött csecsemők szervezetében a teofillin koffeinre bomlik.

Görcsrohamok

A koffein egy központi idegrendszeri stimuláns és koffein túladagolás esetén görcsrohamok kialakulásáról számoltak be. Fokozott körültekintéssel kell eljárni, ha a koffein-citrátot epilepsziás újszülötteknek adják.

Szív- és érrendszeri reakciók

A publikált vizsgálatokban a koffein igazoltan növelte a szívfrekvenciát, a balkamrai perctérfogatot és a pulzustérfogatot. Ezért a koffein-citrát óvatosan adható szív- és érrendszeri betegségben szenvedő újszülötteknek. Igazolódott, hogy a koffein arra hajlamos egyéneknél tachyarrhythmiát okoz. Újszülöttekben ez rendszerint egy egyszerű sinus tachycardia. Ha a csecsemő születése előtt a cardiotocographiás (CTG) görbén szokatlan ritmuszavarok látszóttak, akkor a koffein-citrátot fokozott körültekintéssel kell alkalmazni.

Máj- és vesekárosodás

A koffein-citrát fokozott óvatossággal adható beszűkült vese- vagy májműködésű koraszülött újszülötteknek. Egy engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatban a mellékhatások gyakoribbnak bizonyultak vese-/májkárosodásban szenvedő, jelentősen koraszülött csecsemők kis létszámú csoportjában, mint a szervi károsodással nem rendelkező koraszülött csecsemőknél (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Az adagolást a koffein plazmakoncentrációjának monitorozása alapján kell beállítani az ebben a betegcsoportban esetlegesen előforduló mérgezés elkerülése érdekében.

Nekrotizáló enterocolitis

Koraszülöttek körében a morbiditás és mortalitás egyik gyakori oka a nekrotizáló enterocolitis. Érkeztek bejelentések arról, hogy esetlegesen összefüggés lehet a metil-xantinok alkalmazása és a nekrotizáló enterocolitis kialakulása között. A koffein vagy más metil-xantinok alkalmazása és a nekrotizáló enterocolitis közötti ok-okozati összefüggést azonban nem állapították meg. A többi koraszülött csecsemőhöz hasonlóan a koffein-citráttal kezelt újszülötteknél is szigorúan monitorozni kell a nekrotizáló enterocolitis kialakulását (lásd 4.8 pont).

A koffein-citrát óvatosan adható gastroesophagealis reflux betegségben szenvedő csecsemőknek, mert a kezelés súlyosbíthatja ezt a kórképet.

A koffein-citrát általánosán fokozza az anyagcserét, melynek következtében a terápia ideje alatt fokozott lehet az energia- és a tápanyagigény.

A koffein-citrát által fokozott diuresis és elektrolit-vesztés miatt szükség lehet a folyadék- és elektrolit-háztartás zavarainak korrekciójára.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Koraszülött újszülötteknél a koffein és teofillin kölcsönösen egymásba alakulhatnak. Ezek a hatóanyagok nem adhatóak együttesen.

Emberben a koffein metabolizmusában résztvevő legfontosabb enzim a citokróm P450 1A2 (CYP1A2). Ezért a koffein potenciálisan kölcsönhatásba lép azokkal a hatóanyagokkal, amelyek a CYP1A2 szubsztrátjai, inhibitorai vagy induktorai. Koraszülött újszülötteknél azonban a koffein metabolizmusa májenzim-rendszerük éretlensége miatt korlátozott.

Bár mindössze néhány adat áll rendelkezésre a koffein és más hatóanyagok kölcsönhatásáról koraszülött újszülöttek esetén, alacsonyabb koffein-citrát adagra lehet szükség, ha olyan hatóanyagokkal adják egyidejűleg, amelyek a beszámolók szerint felnőtteknél gátolják a koffein eliminációját (pl. cimetidin és ketokonazol), illetve magasabb koffein-citrát adagra lehet szükség, ha olyan hatóanyagokkal adják egyidejűleg, amelyek a gyorsítják a koffein eliminációját (pl. fenobarbitál és fenitoin). Ha a lehetséges kölcsönhatások tekintetében kétség merül fel, meg kell mérni a plazma koffein-koncentrációját.

Mivel a baktériumok elszaporodása az emésztőrendszerben nekrotizáló enterocolitis kialakulásával jár, ezért a koffein-citrát egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek elnyomják a gyomorsav termelődést (antihisztamin, H₂-receptor blokkolók vagy proton-pumpa gátlók) elméletileg növelhetik a nekrotizáló enterocolitis kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A koffein és doxapram egyidejű alkalmazása esetlegesen fokozhatja a szív- és érrendszerre és a központi idegrendszerre gyakorolt stimuláló hatásait. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, a szívritmust és a vérnyomást gondosan monitorozni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatkísérletekben a nagy dózisban alkalmazott koffein embriotoxikus és teratogén hatású volt. Ezek a hatások a koraszülött betegcsoportban történő rövid távú alkalmazás esetén nem relevánsak (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

A koffein kiválasztódik az anyatejbe, és gyorsan átjut a placentán a magzati keringésbe (lásd 5.2 pont). A koffein-citráttal kezelt újszülötteket szoptató anyák nem fogyaszthatnak koffein-tartalmú ételeket, italokat és nem szedhetnek koffein-tartalmú gyógyszereket.

A szülés előtt nagy mennyiségű koffeint elfogyasztott anyák újszülöttjeinél a koffein-citrát-kezelés megkezdése előtt meg kell mérni a kiindulási plazma koffein koncentrációt (lásd 4.4 pont).

Termékenység

A reprodukciós teljesítményre kifejtett, állatokban megfigyelt hatások a koraszülött újszülöttekre vonatkozó terápiás javallatok szempontjából lényegtelenek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A koffein és a metil-xantinok ismert farmakológiai és toxikológiai tulajdonságai alapján előre jelezhetőek a koffein-citrát valószínű mellékhatásai. A leírt hatások a központi idegrendszeri serkentő hatás, például görcsök, ingerlékenység, nyugtalanság és izgatottság, cardialis hatások, például tachycardia, arrhythmia, hypertensio és megemelkedett lökettérfogat, anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek, mint például a hyperglykaemia. Ezek a hatások dóziszfüggőek és előfordulhat, hogy a plazmaszintek monitorozását és az adag csökkentését teszik szükségessé.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A rövid és hosszú távú mellékhatásokkal kapcsolatban publikált szakirodalomban leírt, valamint egy engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatban a koffeinnel összefüggésbe hozható mellékhatásokat szervrendszerenkénti kategóriákban és a preferált terminológia szerint (MedDRA) az alábbiakban ismertetjük.

A gyakorisági csoportok a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Nemkívánatos reakció	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Sepsis	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakció	Ritka
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia	Gyakori
	Hypoglykaemia, a növekedés elmaradása, táplálási intolerancia	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Görcsök	Nem gyakori
	Ingerlékenység, izgatottság, nyugtalanság, agykárosodás	Nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Süketség	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Gyakori
	Arrhythmia	Nem gyakori
	Fokozott balkamrai perctérfogat és fokozott lökettérfogat	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Regurgitatio, a gyomorszivadék mennyiségének növekedése, nekrotizáló enterocolitis	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az infúzió beadás helyén fellépő phlebitis, gyulladás	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Fokozott vizelet elválasztás, emelkedett nátrium- és kalciumszint a vizeletben, emelkedett hemoglobinszint, emelkedett tiroxinszint	Nem ismert

Válogatott mellékhatások leírása

Koraszülöttek körében a morbiditás és mortalitás egyik gyakori oka a nekrotizáló enterocolitis. Érkeztek bejelentések arról, hogy esetlegesen összefüggés lehet a metil-xantinok alkalmazása és a nekrotizáló enterocolitis kialakulása között. A koffein vagy más metil-xantinok alkalmazása és a nekrotizáló enterocolitis közötti ok-okozati összefüggést azonban nem állapították meg.

Egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban koffein-citráttal kezelték 85 koraszülött csecsemőt (lásd 5.1 pont). A vizsgálat vak fázisában két aktív kezelést kapó csecsemőnél és egy placebót kapó csecsemőnél, a nyílt fázisban pedig három koffeint kapó csecsemőnél diagnosztizáltak nekrotizáló enterocolitist. A vizsgálat alatt kialakult nekrotizáló enterocolitises csecsemők közül három meghalt. Egy nagy, multicentrikus vizsgálatban (n=2600) a koffein-citrát hosszú távú hatásait vizsgálták koraszülött csecsemőknél (lásd 5.1 pont) és azt találták, hogy a koffein-csoportban a placebo-csoportéhoz képest nem volt nagyobb a nekrotizáló enterocolitis gyakorisága. A többi koraszülött csecsemőhöz hasonlóan a koffein-citráttal kezelt újszülötteknél is szigorúan monitorozni kell a nekrotizáló enterocolitis kialakulását (lásd 4.4 pont).

Megfigyelték agykárosodás, görcsök és sükettség kialakulását, de ezek gyakoribbak voltak a placebo-csoportban.

A koffein elnyomhatja az erythropoetin szintézisét, és ezáltal hosszabb kezelés esetén csökkentheti a haemoglobin koncentrációt.

A tiroxinszint (T4) átmeneti csökkenését jegyezték fel csecsemőknél a terápia megkezdésekor, de ez a terápia folytatásakor megszűnt.

A rendelkezésre álló adatok alapján az újszülött korban lezajlott koffein terápia nem okoz hosszú távú nemkívánatos reakciókat az idegrendszeri fejlődés végeredményében, a növekedés tekintetében, illetve a szív- és érrendszer, emésztőrendszer vagy a hormonális rendszer vonatkozásában. Úgy tűnik, hogy a koffein nem súlyosítja az agyi hypoxiát, illetve egyéb károsodást, de ennek lehetősége nem zárható ki.

További különleges betegpopulációk

Egy engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatban 506 koraszülött csecsemőt kezeltek koffein-citráttal, és biztonságossági adatokat gyűjtöttek 31 olyan, jelentősen koraszülött csecsemőről, akiknél vese-/májkárosodás állt fent. Itt, a szervi károsodásban szenvedők alcsoportjában gyakoribbnak tűntek a mellékhatások, mint a többi megfigyelt, szervi károsodással nem érintett csecsemőnél. Főként cardialis rendellenességekről (tachycardia, beleértve egyetlen arrhythmias esetet) számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolást követően a publikált plazma koffein szintek körülbelül 50 és 350 mg/l közötti tartományban mozogtak.

Tünetek

A koffein túladagolás szakirodalomban publikált jelei és tünetei koraszülött csecsemők esetén a következők: hyperglykaemia, hypokalaemia, a végtagok finom remegése, nyugtalanság, hypertonia, opisthotonus, tónusos-klónusos mozgások, epilepsziás görcsök, tachypnoe, tachycardia, hányás, gyomor irritáció, gastrointestinalis haemorrhagia, láz, izgatottság, a vér emelkedett karbamidszintje és emelkedett fehérvérsejtszám, indokolatlan álkapocs és ajakmozgások. Egy esetben számoltak be koffein túladagolásról, ahol szövődmenyként intraventricularis vérzés és tartós neurológiai károsodás alakult ki. Nem számoltak be koffein túladagolás miatti halálzárról koraszülött csecsemők esetében.

Kezelés

A koffein túladagolás kezelése elsősorban tüneti és szupportív. A plazma kálium- és glükózsztintjét monitorozni kell, és kezelni kell a kialakult hypokalaemiát és hyperglykaemiát. Csere-transzfúzió után egyértelműen csökken a plazma koffein szintje. A görcsrohamok intravénás görcsgátlók (diazepám vagy barbiturát, pl. fenobarbitál-nátrium vagy fenobarbitál) alkalmazásával kezelhetőek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszichoanaleptikumok, xantin-származékok ATC kód: N06BC01

Hatásmechanizmus

A koffein szerkezetileg a metil-xantinokkal (teofillin és teobromin) rokon.

Hatásainak többsége annak tulajdonítható, hogy az A₁ és A_{2A} szubtypusú adozin receptorokat egyaránt antagonistálja; ezt receptor-kötődési vizsgálatokkal igazolták és olyan koncentrációknál alakul ki, amelyek megközelítik az ebben a javallatban alkalmazott terápiás koncentrációt.

Farmakodinámiás hatások

A koffein fő hatása, hogy serkenti a központi idegrendszert. Ez az alapja a koffein hatékonyságának koraszülött kori apnoe esetén; hatásmechanizmusára vonatkozóan több elmélet is született: (1) légzőközpont serkentése, (2) emelkedett percenkénti légzésszám, (3) csökkent hypercapnia küszöb, (4) fokozott válasz a hypercapniára, (5) fokozott vázizomtónus, (6) csökkent rekesz fáradtság, (7) fokozott anyagcsere, és (8) emelkedett oxigénfogyasztás.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A koffein-citrát klinikai hatékonyságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyben 85 koraszülési apnoés koraszülött csecsemő (28 – <33 hetes gestációs életkor) részvételével a koffein-citrátot hasonlították össze placebóval. A csecsemők telítő adagként 20 mg/ttkg koffein-citrátot kaptak intravénásan. Fenntartó adagként 5 mg/ttkg koffein-citrátot kaptak intravénásan vagy szájon át (tápszondán keresztül) maximum 10–12 napig. A protokoll lehetővé tette, hogy „vészhelyzetben” a csecsemők nyílt elrendezésben koffein-citrátot kapjanak, ha az apnoe nem megfelelően reagált. Ebben az esetben a csecsemők kaptak egy második telítő adag koffein-citrátot (20 mg/ttkg) az 1. kezelési nap után és a 8. kezelési nap előtt.

A koffein-citrát kezelés esetén nagyobb volt az apnoe nélküli napok száma (3,0 nap, ill. 1,2 nap a placebo esetében; p=0,005); ugyancsak magasabb volt azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél 8 vagy annál több napig egyáltalán nem fordult elő apnoe (koffein: 22%, placebo: 0%).

Egy nemrégiben lezajlott nagy, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban (n=2006) a koffein-citrát kezelés rövid és hosszú távú (18–21 hónap) következményeit vizsgálták koraszülötteknél. A koffein-citrát kezelésre randomizált újszülöttek 20 mg/ttkg intravénás telítő adagot, majd naponta 5 mg/ttkg fenntartó adagot kaptak. Ha az apnoék makacsul fennálltak, a koffein-citrát napi fenntartó adagját legfeljebb 10 mg/ttkg-ig lehetett növelni. A fenntartó adagokat hetente helyesbítették a testsúly változásainak megfelelően, ill. szájon át lehetett adni őket, amint az újszülött elviselte a teljes enterális táplálást. A koffein terápia csökkentette a bronchopulmonalis dysplasia arányát [kockázati arány (95%-os CI) 0,63 (0,52–0,76)] és javította az idegrendszeri fejlődési rendellenesség nélküli túlélési arányt [kockázati arány (95%-os CI) 0,77 (0,64–0,93)].

A koffein halálózásra és rokkantságra gyakorolt hatásának mértéke és iránya eltérő volt a randomizáláskor az újszülöttek által igényelt légzéstámogatás mértékétől függően, és azt jelezte, hogy a kezelés nagyobb haszonnal jár a légzéstámogatásban részesülő csecsemőknél [kockázati arány (95%-os CI) halálozás és rokkantság esetén, lásd az alábbi táblázatot].

Halálozás vagy rokkantság a vizsgálatba való belépéskor légzéstámogatásban részesült alcsoport besorolásnak megfelelően

Alcsoportok	Kockázati arány (95%-os CI)
Támogatás nélkül	1,32 (0,81–2,14)
Nem-invazív támogatás	0,73 (0,52–1,03)
Endotrachealis tubus	0,73 (0,57–0,94)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A koffein-citrát vizes oldatban gyorsan disszociál. A citrát-csoport a befecskendezés vagy lenyelés után gyorsan metabolizálódik.

Feszívódás

A koffein-citrátból származó koffein hatása az infúzió megkezdésétől számítva percekben belül kialakul. 10 mg koffein bázis/ttkg per os alkalmazása után koraszülött újszülötteknél a koffein maximális plazma koncentrációja (C_{max}) 6–10 mg/l között mozog, a plazma csúcskoncentráció kialakulásához szükséges átlagos idő (t_{max}) pedig 30 perc és 2 óra között van. A felszívódás mértékét nem befolyásolja az alkalmazott tápszer, de a t_{max} megnyúlhat.

Eloszlás

A koffein a koffein-citrát beadását követően gyorsan eljut az agyba. A koraszülött újszülöttek cerebrospinalis folyadékában mérhető koffein koncentráció a plazma szintet közelíti. A koffein átlagos megoszlási térfogata (V_d) csecsemőkben (0,8-0,9 l/ttkg) némileg magasabb, mint felnőttekben (0,6 l/ttkg). Újszülöttek, ill. csecsemők esetén nem állnak rendelkezésre a plazmafehérje kötődéssel kapcsolatos adatok. A beszámolók szerint felnőtteknél az *in vitro* átlagos plazmafehérje kötődés körülbelül 36%.

A koffein gyorsan átjut a placentán a magzati keringésbe és kiválasztódik az anyatejbe.

Biotranszformáció

Koraszülött újszülöttekben a koffein metabolizmusa nagyon korlátozott a májenzim-rendszer éretlensége miatt, és a hatóanyag nagy része a vizelettel ürül. Idősebb egyéneknél a koffein biotranszformációjában a máj citokróm P450 1A2 (CYP1A2) enzimje vesz részt.

Koraszülött újszülöttek esetében számoltak be arról, hogy a koffein és a teofillin átalakulnak egymásba; teofillin alkalmazása után a koffein szint mintegy 25%-a a teofillin szintjének, és a beadott koffeinnek körülbelül 3–8%-a várhatóan teofillinné alakul.

Elimináció

Az éretlen máj- és/vagy veseműködés következtében fiatal csecsemők szervezetéből a koffein sokkal gyorsabban eliminálódik, mint a felnőttekéből. Újszülöttekben a koffein teljes mértékben a vesén keresztül választódik ki. A koffein átlagos felezési ideje ($t_{1/2}$) és a vizelettel változatlanul ürülő hatóanyag mennyisége (A_e) csecsemőknél fordítottan arányos a gesztációs / post-menstrualis életkorral.

Újszülöttekben a $t_{1/2}$ körülbelül 3-4 nap, az A_e pedig körülbelül 86% (6 napon belül). 9 hónapos korra a koffein metabolizmusa megközelíti a felnőttekét ($t_{1/2} = 5$ óra és $A_e = 1\%$).

Máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő újszülötteknél a koffein farmakokinetikáját értékelő vizsgálatokat nem végeztek.

Jelentős vesekárosodás esetén, figyelembe véve a felhalmozódás lehetőségének növekedését, a koffeint csökkentett napi fenntartó adagban kell alkalmazni, és az adagolást a vér koffein szintjének mérése alapján kell beállítani. Cholestaticus hepatitisben szenvedő koraszülötteknél a koffein elimináció felezési idejének megnyúlását és az egyedi variáció normál szintjét meghaladó emelkedett plazmaszinteket figyeltek meg, amely arra hívja fel a figyelmet, hogy ezeknél a betegeknél az adagolást fokozott körültekintéssel kell beállítani (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a koffein alkalmazásakor humán vonatkozásban nagyobb kockázat nem várható. Azonban rágcslóknál nagy adagokban görcsrohamokat váltott ki. Terápiás dózisok esetén viselkedés-változásokat okozott újszülött patkányoknál, amely a legvalószínűbben a felnőtt korra is megmaradó fokozott adenozin-

receptor expresszió következménye. Kimutatták, hogy a koffein nem rendelkezik mutagén és onkogén hatással. Az állatokban megfigyelt teratogenitás és reprodukciós hatások nem relevánsak a koraszülött betegcsoportra vonatkozó indikációban történő alkalmazás esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav-monohidrát
nátrium-citrát
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető, illetve adható be ugyanazon az intravénás kanülön keresztül.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Az ampulla felbontása után a gyógyszert azonnal fel kell használni.

A hígított oldat kémiai és fizikai kompatibilitása 25 °C-on 24 órán át bizonyított. Mikrobiológiai szempontból oldatos infúziókkal történő alkalmazás esetén a gyógyszert az aszeptikus technikával történő hígítás után azonnal fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A hígított gyógyszer tárolására vonatkozó feltételeket lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú, áttetsző üvegből készült, két kék kódgyűrűvel ellátott, 1 ml-es ampulla.
Egy doboz 50 db ampullát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszer kezelése során szigorúan be kell tartani az aszeptikus munka szabályait, mert a készítmény nem tartalmaz tartósítószert.

Beadás előtt a Gencebok-ot szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem látható-e benne részecske és elszíneződés. Az elszíneződött oldatot vagy látható részecskéket tartalmazó ampullát el kell dobni.

A Gencebok alkalmazható hígítás nélkül vagy közvetlenül az ampullából történő kiszívást követően steril infúziós oldatokkal, például 50 mg/ml (5%-os) glükóz, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy 100 mg/ml (10%-os) kalcium-glükonát oldattal hígítva.

A hígított oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie. Beadás előtt a hígítatlan és hígított parenterális oldatokat szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem látható-e benne lebegő szennyezés és elszíneződés. Ne használja az oldatot, ha elszíneződött vagy idegen lebegő szennyeződést lát benne.

Kizárólag egyszeri használatra. Az ampullában maradó fel nem használt oldatot ki kell önteni. A megmaradt részt nem szabad későbbi használatra eltenni.

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gennisium Pharma
Faculté Cochin – Paris Biotech Santé
24 rue du Faubourg St Jacques
75014 Párizs, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1465/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. augusztus 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatóságokkal egy, az újszülött-intenzív osztályokon közszemlére tehető kártya végleges szövegét. A kártyának tartalmaznia kell a következő kulcsfontosságú állításokat, továbbá azt a gyógyszer forgalomba hozatalának időpontjában mindazon újszülött-intenzív osztályok rendelkezésére kell bocsátani, ahol a gyógyszert valószínűleg alkalmazzák:

- A Gencebok primer apnoe kezelésére szolgál.

- A Gencebok-kezelést feltétlenül újszülött-intenzív osztályon kell végezni és azt az újszülöttek intenzív ellátásában jártas orvosnak kell elkezdenie, továbbá felügyelnie.
- Részletezni kell a feltöltő és a fenntartó adagokat, továbbá hangsúlyozni kell, hogy koraszülöttekben a koffein – hosszú felezési ideje miatt – felhalmozódhat.
- Koffein bázis adása esetén a koffeinadag fele a koffein-citrát dózisának (10 mg koffein-citrát 5 mg koffein bázissal egyenértékű). Gyógyszerrendeléskor egyértelműen jelezni kell, hogy koffein-citrátot kell alkalmazni.
- A Gencebok 10 mg koffein-citrátot tartalmaz, amely 5 mg koffein bázissal egyenértékű, és azt az alábbi adagolási séma szerint kell alkalmazni:

	Koffein-citrát adag (térfogat)	Koffein-citrát adag (mg/ttkg)	Beadás módja	Gyakoriság
Feltöltő adag	2,0 ml/ttkg	20 mg/ttkg	Intravénás infúzió (30 percen át)	Egyszer
Fenntartó adag *	0,5 ml/ttkg	5 mg/ttkg	Intravénás infúzió (10 percen át) vagy <i>per os</i> alkalmazás	24 óránként*

* Megkezdés 24 órával a feltöltő adag után

-
- A gyógyszert az ampulla felbontása után azonnal fel kell használni és az ampullában maradt, felhasználatlan részét meg kell semmisíteni.
- A toxicitás fokozott kockázata miatt a kezelés előtti plazmaszint meghatározására lehet szükség, ha
 - o az újszülöttet korábban már kezelték teofillinnel;
 - o az anya nagy mennyiségű koffeint fogyasztott a szülés vagy a szoptatás előtt.
- A koffein és a teofillin nem alkalmazhatók egyidejűleg.
- Koffein és doxaprám egyidejű alkalmazása esetén a beteget gondosan ellenőrizni kell.
- A plazma koffein szint további monitorozására és az adagolás helyesbítésére lehet szükség kockázatos helyzetekben, pl. azon koraszülöttek esetében,
 - o akik cholestaticus hepatitisben szenvednek;
 - o akiknek számottevően károsodott a veseműködése;
 - o akik görcsökkel járó kórképekben szenvednek;
 - o akik szívbeteg;
 - o akik a 28. terhességi hétnél hamarabb születtek és/vagy a testsúlyuk kisebb 1000 grammnál – különösen, ha parenterális táplálásban részesülnek;
 - o akik a koffein-anyagcserét tudottan befolyásoló gyógyszereket is kapnak egyidejűleg.
- Fennálló szívbetegségben szenvedő újszülötteken szív-rendellenességek (pl. szívritmuszavarok) léphetnek fel.
- Minden gyanított mellékhatást az adott országban hatályos bejelentési előírásoknak megfelelően kell jelenteni.

- Nevezetesen, ha rángógörcsökről, görcsrohamokról, nekrotizáló enterocolitiszról, koffein-megvonás okozta panaszokról és tünetekről, a csecsemő súlygyarapodásának orvosi szempontból kóros mértékű csökkenéséről, vagy más gyógyszerekkel fellépett kölcsönhatásokról gyanítják, hogy összefüggésben állnak a koffein-citrát alkalmazásával, akkor ezt jelenteni kell a <beszúrando a Gennisium Pharma helyi képviselőének neve és címe>-nak/nek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FALTKARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gencebok 10 mg/ml oldatos infúzió
koffein-citrát
(5 mg/ml koffein bázissal egyenértékű)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg koffein-citrát (5 mg koffein bázisnak megfelelő) 1 milliliteres ampullánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

citromsav-monohidrát, nátrium-citrát, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
50 db ampulla

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.
Szájon át történő alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6 KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Felbontás vagy hígítás után az oldatot azonnal fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt oldatot ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gennisium Pharma
Faculté Cochin – Paris Biotech Santé
24 rue du Faubourg St Jacques
75014 Párizs, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1465/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Gencebok 10 mg/ml infúzió
koffein-citrát
(5 mg/ml koffein bázissal egyenértékű)
iv./per os alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Gencebok 10 mg/ml oldatos infúzió koffein-citrát

Mielőtt elkezdi újszülött gyermeke kezelését ezzel a gyógyszerrel, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához.
- Ha újszülött gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Gencebok és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke megkapja a Gencebok-ot
3. Hogyan kell alkalmazni a Gencebok-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Gencebok-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Gencebok és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Gencebok hatóanyagként koffein-citrátot, egy központi idegrendszert serkentő szert tartalmaz, amely a metil-xantin nevű gyógyszercsoportba tartozik.

A Gencebok-ot koraszülött újszülötteknél alkalmazzák a légzésleállás kezelésére (koraszülötteknél jelentkező primer apnoe).

Ezek a rövid időszakok, amikor a csecsemők nem vesznek levegőt, azért vannak, mert a csecsemő légzőközpontja még nem fejlődött ki teljesen.

Ez a gyógyszer a koraszülött újszülötteknél bizonyítottan csökkenti a légzéskimaradásos epizódok számát.

2. Tudnivalók, mielőtt gyermeke megkapja a Gencebok-ot

Ne alkalmazza a Gencebok-ot:

- Ha újszülött gyermeke allergiás a koffein-citrátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt a Gencebok-ot beadják újszülött gyermekének, beszéljen gyermeke kezelőorvosával.

A koraszülötteknél jelentkező apnoe Gencebok-kezelésének megkezdése előtt az egyéb okból jelentkező apnoe lehetőségét gyermeke kezelőorvosának ki kell zárnia vagy megfelelően kezelnie.

A Gencebok fokozott óvatossággal alkalmazható. Kérjük, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát:

- Ha újszülött gyermeke epilepsziás
- Ha újszülött gyermeke szívbetegségben szenved

- Ha újszülött gyermekének vese- vagy májproblémái vannak
- Ha újszülött gyermekénél gyakorta jelentkezik a gyomortartalom visszafolyása
- Ha újszülött gyermekénél a szokásosnál több vizelet termelődik
- Ha újszülött gyermekének testsúlygyarapodása csökkent vagy kevesebbet eszik
- Ha Ön (az anya) szülés előtt koffeint fogyasztott

Egyéb gyógyszerek és a Gencebok

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben újszülött gyermekének adott, valamint adni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha újszülött gyermekét korábban teofillinnel kezelték.

Gyermeke kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül ne alkalmazza az alábbi gyógyszereket a Gencebok-kezelés idején. Elképzelhető, hogy a kezelőorvosnak módosítania kell az adagot, vagy egy másik gyógyszert kell felírnia:

- teofillin (a légzési nehézségek kezelésére)
- doxaprám (a légzési nehézségek kezelésére)
- cimetidin (gyomorbetegség kezelésére)
- atazanavir (gombás fertőzés kezelésére)
- fenobarbitál (epilepszia kezelésére)
- fenitoin (epilepszia kezelésére)

Ez a gyógyszer fokozhatja egy véres széklettel járó súlyos bélbetegség kockázatát (nekrotizáló enterokolitisz), ha a gyomorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerekkel (mint például a gyomorsav termelődést csökkentő antihisztamin H₂-receptor blokkolók vagy proton-pumpa gátlók) adják együtt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön (az anya) a csecsemője Gencebok-kezelése alatt szoptat, akkor nem ihat kávét, illetve nem fogyaszthat magas koffein-tartalmú készítményeket, mert a koffein átkerül az anyatejbe.

A Gencebok nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Gencebok-ot?

A Gencebok-kezelés kizárólag újszülött intenzív osztályon végezhető, amely megfelelő eszközökkel rendelkezik a beteg megfigyeléséhez és monitorozásához. A kezelést az újszülött intenzív ellátásban jártas orvos felügyelete mellett lehet megkezdeni.

Adag

Gyermeke kezelőorvosa a gyermek testsúlya alapján fogja előírni a Gencebok megfelelő adagját.

A kezdő adag 20 mg/testsúly-kilogramm (2 ml/testsúly kg-nak felel meg).

A fenntartó adag 24 óránként 5 mg/testsúly kg (0,5 ml/testsúly kg-nak felel meg).

Az alkalmazás módja és az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók

A Gencebok-ot ellenőrzött intravénás infúzióban adják be fecskendős infúziós pumpa vagy más adag beosztásos infúziós eszköz segítségével. Ezt a módszert „cseppinfúzióknak” is hívják.

Egyes adagok (fenntartó adagok) beadhatók szájon át.

Gyermeke kezelőorvosának döntése alapján szükség lehet arra, hogy a mérgezés elkerülése érdekében a vér koffein szintjét a kezelés ideje alatt rendszeresen ellenőrizzék.

A kezelés időtartama

Gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy az újszülöttnak pontosan mennyi ideig kell Gencebok-kezelésben részesülnie. Ha a csecsemőjén 5–7 napig nem jelentkeznek apnoés rohamok, az orvos leállítja a kezelést.

Ha az újszülött az előírtnál több Gencebok-ot kapott

Az újszülöttnél a következő tünetek jelentkezhetnek, ha az előírtnál több koffeint kap: láz, gyors légzés (tahipnoe), izgatottság, izomremegés, hányás, magas vércukorszint (hiperglikémia), alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia), bizonyos anyagok magas vérszintje (karbamid), bizonyos vörsejtek számának megemelkedése (fehérvörsejt), valamint görcsrohamok.

Ha ez megtörténik, a Gencebok-kezelést azonnal leállítják, és a gyermek kezelőorvosának kezelnie kell a túladagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon csecsemője kezelőorvosához.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehéz azonban elkülöníteni ezeket a koraszülötteknél jelentkező gyakori szövődeményektől és a betegség miatt komplikációktól.

A Gencebok-kezelés idején újszülött gyermekénél az alábbi reakciók jelentkezhetnek:

Súlyos mellékhatások

Mellékhatások, amelyek gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- súlyos bélbetegség véres széklet ürítésével (elhalásos vastagbélgyulladás)

A következő mellékhatásokat az Ön csecsemőjének kezelőorvosa szintén súlyosnak minősítheti az átfogó klinikai kivizsgálás során.

Egyéb mellékhatások

Gyakran jelentett mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- helyi gyulladásos reakciók az infúzió beadásának helyén
- szívvel kapcsolatos rendellenességek, például gyors szívverés (tahikardia)
- a vér vagy a szérum cukorszintjének változása (hiperglikémia)

Nem gyakran jelentett mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- központi idegrendszeri ingerlés, például görcsök
- szívvel kapcsolatos rendellenességek, például szabálytalan szívverés (aritmia)

Ritkán jelentett mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók

Mellékhatások, amelyek gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- vérmérgezés (szepszis)
- a vér vagy a szérum cukorszintjének változásai (hipoglikémia), a növekedés elmaradása, a beteg nem tolerálja a táplálást
- központi idegrendszeri stimuláció, mint például ingerlékenység, idegesség és nyugtalanság; agysérülés
- sükettség
- öklendezés, savas felbőgés fokozódása
- fokozott vizelettermelés, a vizelet bizonyos összetevőinek emelkedése (nátrium és kalcium)
- a vérvizsgálatok eredményeinek változásai (hosszan tartó kezelés után csökkent hemoglobin szint, és csökkent pajzsmirigyhormon szint a kezelés kezdetén)

Mellékhatások bejelentése

Ha újszülött gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Gencebok-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Beadás előtt minden parenterális oldatot tartalmazó ampullát szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem látható-e benne lebegő szennyeződés. Az ampulla felbontása után a gyógyszert azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Gencebok?

A készítmény hatóanyaga a koffein-citrát.

10 mg koffein-citrátot tartalmaz (ez 5 mg/ml koffein bázisnak felel meg) milliliterenként.

10 mg koffein-citrátot tartalmaz (ez 5 mg koffein bázisnak felel meg) 1 milliliteres ampullánként.

Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, nátrium-citrát és injekcióhoz való víz.

Milyen a Gencebok külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Gencebok oldatos infúzió.

A Gencebok tiszta, színtelen oldat, üvegből készült, két kék kódgyűrűvel ellátott injekciós üvegekben.

Egy doboz 50 db ampullát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gennisium Pharma

Faculté Cochin – Paris Biotech Santé

24 rue du Faubourg St Jacques

75014 Párizs, Franciaország

Gyártó (gyártási tétel végfelszabadítása)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Gennisium Pharma
Tél: +33 9 70 19 79 90

Lietuva

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

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

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

Nederland

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

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

Mercapharm Sp. z o. o.
Tel.: +48 57 33 55 888
info@mercapharm.com.pl

Portugal

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

info@gennisium.com

România

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Részletes információért tanulmányozza a Gencebok mellékelt Alkalmazási előírását!