

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gencebok 10 mg/ml innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 10 mg koffínsítrat (sem samsvarar 5 mg af koffíni).

Hver 1 ml lykja inniheldur 10 mg koffínsítrat (sem samsvarar 5 mg af koffíni).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus vatnslausn með, með pH-gildi 4,8 og 65 til 95 mOsm/kg osmólalstyrk.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við frumkominni öndunarstöðvun hjá nýfæddum fyrirburum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með koffínsítrati undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í gjörgæslu nýbura. Einungis skal veita meðferðina á vökudeild þar sem fullnægjandi aðstaða er til þess að fylgjast með sjúklingum og vakta þá.

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun fyrir ungbörn sem hafa ekki fengið meðferð áður er að gefa fyrst hleðsluskammt sem nemur 20 mg af koffínsítrati á hvert kg líkamsþyngdar með hægu innrennsli í bláæð á 30 mínútum með sprautudælu eða öðrum innrennslisbúnaði sem skammtar lyfið. Eftir að beðið hefur verið í sólarhring má gefa viðhaldsskammta sem nema 5 mg á hvert kg líkamsþyngdar með hægu innrennsli í bláæð á 10 mínútum á sólarhringsfresti. Einnig má gefa viðhaldsskammta sem nema 5 mg á hvert kg líkamsþyngdar með inntöku, t.d. gegnum magasondu, á sólarhringsfresti.

Ráðlagður hleðsluskammtur og viðhaldsskammtar af koffínsítrati eru gefnir upp í eftirfarandi töflu þar sem upplýst eru tengslin milli rúmmáls stungulyfsins og gefinna skammta sem tilgreindir eru sem magn af koffínsítrati.

Þegar skammturinn er tilgreindur sem koffínbasi er hann helmingurinn af skammtinum sem er tilgreindur sem koffínsítrat (10 mg af koffínsítrati samsvara 5 mg af koffínbasa).

	Skammtur af koffínsítrati (rúmmál)	Skammtur af koffínsítrati (mg/kg líkamsþyngdar)	Íkomuleið	Tíðni
Hleðslu-skammtur	2,0 ml/kg líkamsþyngdar	20 mg/kg líkamsþyngdar	Innrennsli í bláæð (á 30 mínútum)	Einu sinni
Viðhalds-skammtur*	0,5 ml/kg líkamsþyngdar	5 mg/kg líkamsþyngdar	Innrennsli í bláæð (á 10 mínútum) eða til inntöku	Á sólarhringsfresti*

* Hefst sólarhring eftir hleðsluskammtinn.

Hjá nýfæddum fyrirburum sem sýna ekki nægilega góða klíniska svörun við ráðlögðum hleðsluskammti má gefa annan hleðsluskammt sem nemur að hámarki 10-20 mg/kg eftir 1 sólarhring. Taka mætti til athugunar að nota hærri viðhaldsskammta sem nema 10 mg/kg líkamsþyngdar ef svörun er ófullnægjandi. Hafa þá í huga hugsanlega uppsöfnun koffíns vegna langs helmingunartíma hjá nýfæddum fyrirburum og að afköst koffínubrotta fara stigvaxandi í hlutfalli við aldur frá síðustu tíðablæðingu (sjá kafla 5.2). Þegar klínísk einkenni gefa tilefni til skal fylgjast með koffínþéttni í plasma. Endurskoða kann að þurfa þá sjúkdómsgreiningu að um sé að ræða öndunarstöðvun vegna fæðingar fyrir tímenn ef sjúklingar svara ekki nægilega vel seinni hleðsluskammtinum eða viðhaldsskammti sem nemur 10 mg/kg/dag (sjá kafla 4.4).

Skammtaaðlögun og eftirlit

Hugsanlega þarf að fylgjast með plasmáþéttni koffíns með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur þegar vart verður við ófullnægjandi klíniska svörun eða merki um eiturvekanir. Þar að auki kann að vera nauðsynlegt að aðlaga skammta samkvæmt mati læknis eftir reglubundið eftirlit með plasmáþéttni koffíns þegar áhætta er fyrir hendi vegna ákveðinna aðstæðna t.d.:

- miklir fyrirburar (< 28 vikna meðgöngualdur og/eða líkamsþyngd < 1.000 g), einkum þeir sem fá næringu í æð.
- ungbörn með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).
- ungbörn með flogasjúkdóma.
- ungbörn með staðfestan og klínískt marktækan hjartasjúkdóm.
- ungbörn sem fá samtímis lyf sem vitað er að trufla koffínubrot (sjá kafla 4.5).
- ungbörn mæðra sem neyta koffíns á sama tíma og þær gefa barni sínu brjóstamjólk.

Ráðlegt er að mæla grunnþéttni koffíns:

- hjá ungbörnum mæðra sem gætu hafa nýtt mikils magns af koffíni fyrir barnsburðinn (sjá kafla 4.4).
- hjá ungbörnum sem áður hafa verið meðhöndluð með teófýllini sem umbrotnar í koffín.

Koffín hefur lengdan helmingunartíma hjá fyrirburum og fyrir getur komið að það safnist upp. Því getur verið nauðsynlegt að fylgjast með ungbörnum sem meðhöndluð eru í langan tíma (sjá kafla 5.2). Taka skal blóðsýni til eftirlits rétt á undan næsta skammti ef meðferð hefur brugðist og 2 til 4 klst. eftir fyrri skammt þegar grunur leikur á eiturvekunum.

Þótt ekki hafi verið skorið úr um í fræðigreinum hvað sé hæfilegt þéttnisbil koffíns við meðferð, hefur koffínþéttni í rannsóknum sem haft hafa í för með sér klínískan ávinning verið á bilinu 8 til 30 mg/l og venjulega hefur ekkert tilefni reynst til að hafa áhyggjur af öryggi þegar plasmagildi eru undir 50 mg/l.

Meðferðarlengd

EKKI hefur verið staðfest hver sé ákjósanlegasta meðferðarlengdin. Í nýlegri, stórrí, fjölsetra rannsókn á nýfæddum fyrirburum reyndist miðgildi meðferðartíma vera 37 dagar.

Við klínískar aðstæður er meðferð venjulega haldið áfram þar til ungbarnið hefur náð 37 vikna aldri frá síðustu tíðablæðingu, enda hjaðnar öndunarstöðvun vegna fæðingar fyrir tímenn þá venjulega af sjálfu sér. Hins vegar er heimilt að endurskoða þau mörk í samræmi við klínískt mat í hverju tilviki fyrir sig miðað við svörun við meðferð, áframhaldandi tilvik um öndunarstöðvun þrátt fyrir meðferð eða önnur klínísk atriði sem taka þarf tillit til. Mælt er með að hætta að gefa koffínsítrat þegar sjúklingurinn hefur ekki fengið marktækt öndunarstöðvunarkast í 5-7 daga.

Ef öndunarstöðvunar verður vart á ný hjá sjúklingnum má byrja aftur að gefa koffínsítrat, annað hvort með viðhaldsskammti eða hálfum hleðsluskammti, eftir því hversu langur hefur liðið frá því að hætt var að gefa koffínsítrat þar til öndunarstöðvunar verður vart á ný.

Vegna þess hversu hægt brotthvarf koffíns gengur fyrir sig hjá þessum sjúklingahópi er engin þörf á að minnka skammtinn smátt og smátt þegar meðferð er hætt.

Þar sem hætta er á að öndunarstöðvunar verði vart á ný eftir að meðferð með koffínsítrati er hætt skal halda áfram að fylgjast með sjúklingnum í u.þ.b. eina viku.

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi. Í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu virtist tíðni aukaverkana hjá litlum hópi mikilla fyrirbura með skerta nýrna-/lifrarstarfsemi vera hærra samanborið við fyrirbura án skerðingar á líffærastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þegar nýrnastarfsemi er skert eru auknar líkur á að lyfið safnist upp. Nauðsynlegt er að draga úr daglega viðhaldsskammtinum af koffínsítrati og nota skal mælingar á koffíni í plasma til leiðsagnar við skammtaval.

Hjá miklum fyrirburum veltur úthreinsun koffíns ekki á lifrarstarfsemi. Umbrot koffíns í lifur þróast jafnt og þétt á vikunum eftir fæðingu og hjá eldri ungbörnum gæti lifrarsjúkdómur vakið þörf á að fylgjast með koffínþéttni í plasma og krafist skammtaaðlögunar (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagiöf

Gefa má koffínsítrat með innrennsli í bláæð og til inntöku. Ekki má gefa lyfið með inndælingu í vöðva, undir húð, í mænuvökva eða í kviðarhol.

Þegar koffínsítrat er gefið í bláæð skal gefa það með stýrðu innrennsli, þ.e.a.s. eingöngu með því að nota sprautudælu eða annan innrennslisbúnað sem skammtar lyfið. Koffínsítrat má annaðhvort nota óþynnt eða þynnt í sæfðum innrennslislausnum, svo sem glúkósa 50 mg/ml (5%), eða natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða kalsíumglúkónati 100 mg/ml (10%) strax eftir að það er dregið úr lykjunni (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Öndunarstöðvun

Öndunarstöðvun vegna fæðingar fyrir tímann er sjúkdómsgreining sem byggist á útilokunaraðferð. Útiloka skal aðrar orsakir öndunarstöðvunar (t.d. sjúkdóma í miðtaugakerfi, frumkominn lungnasjúkdóm, blóðleysi, sýklasótt, efnaskiptatruflanir, hjarta- og æðasjúkdóma eða öndunarstöðvun vegna teppu í öndunarfærum) eða meðhöndla þær á viðeigandi hátt áður en hafin er meðferð með koffínsítrati. Ef svörun við koffínmeðferð bregst (staðfest ef nauðsyn þykir með mælingu á plasmáþéttni) getur það bent til annarrar orsakar fyrir öndunarstöðvun.

Neysla koffíns

Hjá nýburum mæðra sem hafa neytt mikils magns af koffíni fyrir barnsburð skal mæla grunnþéttni koffíns í plasma áður en meðferð með koffínsítrati hefst vegna þess að koffín kemst auðveldlega gegnum fylgju yfir í blóðrás fósturs (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Mæður sem gefa nýburum sem meðhöndlaðir eru með koffínsítrati brjóstamjólk eiga ekki að neyta matvæla og drykkja sem innihalda koffín eða lyfja sem innihalda koffín (sjá kafla 4.6) þar sem koffín skilst út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.2).

Teófýllín

Hjá nýburum sem áður hafa verið meðhöndlaðir með teófýllíni skal mæla grunnþéttni koffíns í plasma áður en meðferð með koffínsítrati hefst vegna þess að hjá fyrirburum umbrotnar teófýllín í koffín.

Flog

Koffín er örvasandi fyrir miðtaugakerfið og greint hefur verið frá flogum við ofskömmtun koffíns. Gæta ber ítrustu varúðar ef koffínsítrat er notað hjá nýburum með flogasjúkdóma.

Aukaverkanir á hjarta og æðar

Koffín hefur reynst auka hjartsláttartíðni, útfall vinstri slegils og slagmagn í birtum rannsóknum. Þess vegna skal gæta varúðar þegar koffínsítrat er notað hjá nýburum með staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm. Vísendingar eru um að koffín valdi hraðsláttartruflunum hjá næmum einstaklingum. Hjá nýburum er þá venjulega um einfaldan sínushraðslátt að ræða. Ef vart hefur orðið við óvenjulegar takttruflanir í hjartsláttarriti (CTG) áður en barnið fæðist skal gæta varúðar við gjöf koffínsítrats.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar þegar koffínsítrat er gefið nýfæddum fyrirburum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu virtist tíðni aukaverkana hjá litlum hópi mikilla fyrirbura með skerta nýrna-/lifrarstarfsemi vera hærri samanborið við fyrirbura án skerðingar á líffæra- og lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2). Aðlaga ber skammta með því að fylgjast með plasmabéttni koffíns til þess að forðast eiturverkanir hjá þessum hópi.

Garnadrepsbólga

Garnadrepsbólga er algeng orsök veikinda og dauðsfalla hjá nýfæddum fyrirburum. Tilkynnt hefur verið um hugsanleg tengsl milli notkunar metýlxantína og myndunar garnadrepsbólgu. Hins vegar hafa ekki verið staðfest orsakatengsl milli notkunar koffíns eða annarra metýlxantína og garnadrepsbólgu. Eins og við á um alla fyrirbura skal fylgjast vandlega með hvort garnadrepsbólga sé að myndast hjá þeim sem meðhöndlaðir eru með koffínsítrati (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar koffínsítrat er notað hjá ungbörnum með vélindabakflæði þar sem meðferð getur valdið því að sá sjúkdómur ágerist.

Koffínsítrat veldur almennri aukningu á brennslu sem getur leitt til þess að þörf fyrir orku og næringu verði meiri meðan á meðferð stendur.

Þvagaukning og blóðsaltatap af völdum koffínsítrats getur skapað nauðsyn á því að leiðrétta vökva- og blóðsaltatruflanir.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Koffín og teófýllín geta breyst hvort í annað hjá nýfæddum fyrirburum. Ekki skal nota þessi virku efni samtímis.

Sýtókróm P450 1A2 (CYP1A2) er helsta ensímið sem á þátt í umbrotum koffíns hjá mönnum. Þess vegna getur koffín haft milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni CYP1A2, blokka CYP1A2, eða virkja CYP1A2. Hins vegar eru umbrot koffíns takmörkuð hjá nýfæddum fyrirburum vegna þess hve ensímkerfi þeirra í lifur eru óþroskuð.

Þótt litlar upplýsingar liggi fyrir um milliverkanir koffíns og annarra virkra efna hjá nýfæddum fyrirburum gæti þurft að nota lægri skammta af koffínsítrati eftir samtímis gjöf virkra efna sem heimildir eru um að dragi úr brotthvarfi koffíns hjá fullorðnum (t.d. címetidín og ketókónazól) og nota gæti þurft hærri skammta af koffínsítrati eftir samtímis gjöf virkra efna sem auka brotthvarf koffíns (t.d. fenóbarbital og fenýtóín). Þegar vafi leikur á hugsanlegum milliverkunum skal mæla plasmabéttni koffíns.

Þar sem bakteríuofvöxtur í þörmum tengist myndun garnadrepsbólgu gæti samtímis gjöf koffínsítrats og lyfja sem hefta framleiðslu á magasýru (andhistamín-H₂-viðtakablokkar eða prótónpumpuþemlar) fræðilega aukið hættuna á garnadrepsbólgu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Samtímis notkun koffíns og doxaprams gæti eftt örvandi áhrif þeirra á hjarta og öndunarfæri og miðtaugakerfið. Ef tilefni er til samtímis notkunar er nauðsynlegt að fylgjast náið með hjartsláttartakti og blóðþrýstingi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í dýrarannsóknum reyndist koffín, í háum skömmtum, hafa eiturverkanir á fósturvísi og vanskapandi áhrif. Þessi áhrif skipta ekki máli hvað viðkemur stuttri lyfjagjöf hjá fyrirburum (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Koffín skilst út í brjóstamjólk og kemst auðveldlega gegnum fylgju inn í blóðrás fóstursins (sjá kafla 5.2). Mæður sem gefa nýburum sem meðhöndlaðir eru með koffínsítrati brjóstamjólk eiga ekki að neyta matvæla, drykkja eða lyfja sem innihalda koffín.

Hjá nýburum mæðra sem hafa neytt mikils magns af koffíni fyrir barnsburð skal mæla grunnþéttni koffíns í plasma áður en meðferð með koffínsítrati hefst (sjá kafla 4.4).

Frjósemi

Áhrif á æxlunarframmistöðu sem vart varð hjá dýrum skipta ekki máli þegar lyfið er notað samkvæmt ábendingu fyrir nýfædda fyrirbura (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Þekktir lyfjafræðilegir eiginleikar og eiturverkanir koffíns og annarra metýlxantína segja fyrir um líklegar aukaverkanir af koffínsítrati. Meðal verkana sem lýst hefur verið eru örvun miðtaugakerfisins, svo sem krampar, pirringur, eirðarleysi og taugaóstyrkur, áhrif á hjartað, svo sem hraðsláttur, hjartsláttartruflanir, háþrýstingur og aukið slagmagn og efnaskipta- og næringartruflanir, svo sem blóðsykurshækkun. Þessar verkanir eru skammtaháðar og geta gert það nauðsynlegt að mæla plasmáþéttni og draga úr skömmtum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir, sem lýst hefur verið í nýbirtum og eldri fræðigreinum, fengust úr öryggisrannsókn eftir markaðssetningu og tengst geta koffínsítrati, eru taldar upp hér að neðan eftir líffærum og völdum hugtökum (MedDRA).

Tíðni er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýklasótt	Ekki þekkt

Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbragð	Mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun	Algengar
	Blóðsykurslækkun, barnið þrífst ekki, óþol gegn fæðugjöf	Ekki þekkt
Taugakerfi	Krampi	Sjaldgæfar
	Pirringur, taugaóstyrkur, eirðarleysi, heilaskaði	Ekki þekkt
Eyru og vöndarhús	Heyrnarleysi	Ekki þekkt
Hjarta	Hraðsláttur	Algengar
	Hjartsláttartruflanir	Sjaldgæfar
	Aukið útfall vinstri slegils og aukið slagmagn	Ekki þekkt
Meltingarfæri	Uppvella, aukið uppsog úr maga (gastric aspirate), garnadrepsbólga	Ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bláæðarbólga í innrennslisstað, bólga á innrennslisstað	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Aukin þvagframleiðsla, aukið natríum og kalsíum í þvagi, minnkaður blóðrauði, minnkað týroxín	Ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Garnadrepsbólga er algeng orsök veikinda og dauðsfalla hjá nýfæddum fyrirburum. Tilkynnt hefur verið um hugsanleg tengsl milli notkunar metýlxantína og myndunar garnadrepsbólgu. Hins vegar hafa ekki verið staðfest orsakatengsl milli notkunar koffíns eða annarra metýlxantína og garnadrepsbólgu. Í tvíblindri rannsókn með samiburði við lyfleysu á koffínsítrati hjá 85 fyrirburum (sjá kafla 5.1), greindist garnadrepsbólga í hinum blinda fasa rannsóknarinnar hjá tveimur ungbörnum sem fengu virka meðferð og einu sem fékk lyfleysu og hjá þremur ungbörnum sem fengu koffín í opnum fasa rannsóknarinnar. Þrjú ungbarnanna sem fengu garnadrepsbólgu meðan á rannsókninni stóð létust. Í stórri fjölsetra rannsókn (n=2006) þar sem rannsókuð voru langtímaafdrif fyrirbura sem meðhöndlaðir voru með koffínsítrati (sjá kafla 5.1) reyndist tíðni garnadrepsbólgu ekki aukast í koffínhópnum samanborið við lyfleysu. Eins og við á um alla fyrirbura skal fylgjast vandlega með hvort garnadrepsbólga sé að myndast hjá þeim sem meðhöndlaðir eru með koffínsítrati (sjá kafla 4.4).

Vart varð við heilaskaða, krampa og heyrnarleysi, en tíðnin var hærri hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Koffín getur heft nýmyndun rauðkornavaka og þannig dregið úr þéttni blóðrauða við langvarandi meðferð. Heimildir eru um tímabundna lækkun týroxíns (T4) hjá ungbörnum við upphaf meðferðar en það hefur ekki reynst viðvarandi við áframhaldandi meðferð.

Fyrirliggjandi gögn benda ekki til langvarandi viðbragða við koffínmeðferð nýbura að því er varðar þroska taugakerfisins, skort á því að börnin þrífist eða hjarta- og æðakerfið, meltingarfæri eða innkirtlakerfið. Koffín virðist ekki valda versnun á súrefnisskortu í heila eða skaða sem af honum hlýst, þótt ekki sé unnt að útiloka þann möguleika.

Aðrir sérstakir hópar

Í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu hjá 506 fyrirburum sem fengu meðferð með koffínsítrati, var upplýsingum um öryggi safnað hjá 31 miklum fyrirbura með skerta nýrna-/lifrarstarfsemi. Aukaverkanir virtust vera tíðari hjá þessum undirhópi með skerta líffærastarfsemi en hjá öðrum ungbörnum í rannsókninni án skerðingar á líffærastarfsemi. Oftast var tilkynnt um hjartakvilla (hraðtakt, þar á meðal eitt tilfelli af hjartsláttaróreglu).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Eftir ofskömmun hefur koffínþéttni í plasma samkvæmt birtum gögnum verið á bilinu u.þ.b. 50 mg/l til 350 mg/l.

Einkenni

Einkenni sem tilkynnt hefur verið um í fræðigreinum eftir ofskömmun koffíns hjá fyrirburum eru m.a. blóðsykurshækkun, kalíumlækkun, finn skjálfti í útlimum, eirðarleysi, ofstæling, fettikrampi, stífar og rykkjakendrar hreyfingar (tonic clonic movements), flog, hraðöndun, hraðsláttur, uppköst, magaerting, blæðing í meltingarvegi, sóttthiti, taugaóstyrkur, aukið þvagefni í blóði og aukinn fjöldi hvítra blóðkorna og loks ómarkvissar hreyfingar kjálka og vara. Greint hefur verið frá einu tilviki koffínofskömmunar þar sem fylgikvillinn var heilahólfsblæðing og langvarandi eftirköst í taugakerfi. Ekki hefur verið tilkynnt um nein dauðsföll tengd koffínofskömmun hjá fyrirburum.

Meðferð

Meðferð við koffínofskömmun er fyrst og fremst einkenna- og stuðningsmeðferð. Fylgjast skal með kalíum- og glúkósapéttni í plasma og leiðrétt kalíumlækkun og blóðsykurshækkun. Koffínþéttni í plasma hefur reynst minnka eftir blóðskipti. Meðhöndla má krampa með því að gefa krampalosandi lyf með innrennsli í bláæð (díazepam eða barbitúrsýrusamband, svo sem pentóbarbital-natríum eða fenóbarbital).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, xantínafleiður, ATC flokkur: N06BC01.

Verkunarháttur

Að uppbyggingu er koffín skylt metýlxantínunum teófyllíni og teóbrómíni.

Flest áhrifa þess hafa verið rakin til blokkunar adenósínviðtaka, bæði A₁ og A_{2A} undirgerðanna, sem staðfest hefur verið í mæligreiningum á bindingu við viðtaka og vart verður þegar þéttni er nálægt því sem næst við meðferð við ábendingunni sem hér um ræðir.

Lyfhrif

Helsta verkun koffíns er örvun miðtaugakerfisins. Á því grundvallast verkun koffíns gegn öndunarstöðvun vegna fæðingar fyrir tímenn og komið hafa fram ýmsar kenningar um verkunarhátt lyfsins í því sambandi: (1) örvun öndunarstöðvar, (2) aukin öndun á mínútu, (3) lækkaður þröskuldur gagnvart koltvísýringshækkun, (4) aukin svörun við koltvísýringshækkun, (5) aukin spennan í beinagrindarvöðvum, (6) minnkuð þreyta í þind, (7) aukinn umbrotahraði og (8) aukin súrefnisneysla.

Verkun og öryggi

Verkun koffínsítrats var metin í fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem koffínsítrat var borið saman við lyfleysu hjá 85 fyrirburum (meðgöngualdur frá 28 til <33 vikur) með öndunarstöðvun vegna fæðingar fyrir tímenn. Ungbörnin fengu 20 mg/kg hleðsluskammt af koffínsítrati í bláæð. Í kjölfarið var gefinn 5 mg/kg viðhaldsskammtur af koffínsítrati á dag, annað hvort í bláæð eða sem mixtúra (gegnum magasondu) í allt að 10-12 daga. Í rannsóknaráætluninni var heimilað að ungbörnum yrði „bjargað“ með því að gefa vísvitandi koffínsítrat ef ekki tókst að ná stjórn á öndunarstöðvuninni. Í slíkum tilvikum fengu ungbörnin annan 20 mg/kg hleðsluskammt af koffínsítrati eftir 1. meðferðardag og fyrir 8. meðferðardag. Dagar án nokkurra öndunarstöðvunartilvika voru fleiri við meðferð með koffínsítrati (3,0 dagar, samanborið við 1,2 daga fyrir lyfleysu; $p=0,005$); þar að auki var hlutfall sjúklinga sem fékk engin öndunarstöðvunartilvik í ≥ 8 daga hærra (koffin 22% samanborið við lyfleysu 0%).

Í nýlegri, stórrí fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu ($n=2006$) voru rannsökuð afdrif fyrirbura sem meðhöndlaðir voru með koffínsítrati, bæði til skamms tíma og langs tíma (18-21 mánaða). Ungbörn, sem slembiraðað var til að fá koffínsítrat, fengu 20 mg/kg hleðsluskammt í æð og síðan 5 mg/kg daglegan viðhaldsskammt. Ef öndunarstöðvunin viðhélst mátti auka daglegan viðhaldsskammt upp í að hámarki 10 mg/kg af koffínsítrati. Viðhaldsskammtar voru aðlagðar vikulega miðað við breytingar á líkamsþyngd og gefa mátti þá sem mixtúru um leið og ungbarnið þoldi að fá alla fæðu sína gegnum meltingarveginn. Koffinmeðferð dró úr tíðni berkju- og lungnarangvaxtar [líkindahlutfall (95% öryggisbil) 0,63 (0,52 til 0,76)] og fjölgaði þeim sem héldu lífi án fötlunar af völdum þroskatruflana í taugakerfi [líkindahlutfall (95% öryggisbil) 0,77 (0,64 til 0,93)].

Stærðargráða og stefna koffínverkurar á dauða og fötlun var mismunandi eftir því hversu mikinn öndunarstuðning ungbörnin þurftu við slembiröðun og benti til meiri ávinnings fyrir ungbörn sem þáðu stuðning [líkindahlutfall (95% öryggisbil) fyrir dauða og fötlun, sjá töfluna hér á eftir].

Dauði eða fötlun eftir undirhópum sem miðuðust við öndunarstuðning við inntöku í rannsóknina.

Undirhópar	Líkindahlutfall (95% öryggisbil)
Enginn stuðningur	1,32 (0,81 til 2,14)
Stuðningur, en ekki ífarandi	0,73 (0,52 til 1,03)
Barkarena	0,73 (0,57 til 0,94)

5.2 Lyfjahvörf

Koffínsítrat leysist auðveldlega upp í vatnslausn. Sítrathlutinn umbrotar hratt eftir innrennsli eða inntöku.

Frásög

Koffin úr koffínsítrati byrjar að verka innan nokkurra mínútna eftir að innrennsli hefst. Eftir að nýfæddum fyrirburum var gefið 10 mg af koffinbasa/kg líkamsþyngdar til inntöku var hámarksþéttni koffíns í plasma (C_{max}) á bilinu 6 til 10 mg/l og meðaltíminn þar til hámarksþéttni náðist (t_{max}) á bilinu frá 30 mín. til 2 klst. Neysla ungbarnaþurmjólkur hefur engin áhrif á hversu vel efnið frásogast en t_{max} getur lengst.

Dreifing

Koffin dreifist hratt inn í heilann eftir gjöf koffínsítrats. Koffinþéttni í heila- og mænuvökva hjá nýfæddum fyrirburum er nálægt þéttinni hjá þeim í plasma. Meðaldreifingarrúmmál (V_d) koffíns hjá ungbörnum (0,8-0,9 l/kg) er örlítið hærra en það er hjá fullorðnum (0,6 l/kg). Upplýsingar liggja ekki fyrir um bindingu við plasmaprótein hjá nýburum eða ungbörnum. Hjá fullorðnum eru heimildir um að binding við plasmaprótein *in vitro* sé að meðaltali u.þ.b. 36%.

Koffin kemst auðveldlega gegnum fylgju inn í blóðrás fóstursins og skilst út í brjóstamjólk.

Umbrot

Umbrot koffíns hjá nýfæddum fyrirburum eru afar takmörkuð vegna óþroskaðs lifrarenímakerfis og meginhluti virka efnisins skilst út í þvagi. Lifrarenímið cýtókróm P450 1A2 (CYP1A2) á þátt í umbrotum koffíns hjá eldri einstaklingum.

Greint hefur verið frá því að koffín og teófýllín geti breyst hvort í annað hjá nýfæddum fyrirburum; koffínþéttni er u.þ.b. 25% af teófýllínþéttni eftir gjöf teófýllíns og búast má við að u.þ.b. 3-8% af því koffíni sem gefið er breytist í teófýllín.

Brotthvarf

Hjá ungum ungbörnum hverfur koffín mun hægar brott en hjá fullorðnum vegna óþroskaðrar lifrar- og/eða nýrnastarfsemi. Hjá nýburum fer úthreinsun koffíns nánast eingöngu fram með útskilnaði um nýru.

Meðalhelmingunartími ($t_{1/2}$) og hlutfall sem skilst út óbreytt í þvagi (A_e) af koffíni hjá ungbörnum eru í öfugu hlutfalli við meðgöngualdur / aldur frá síðustu tíðablæðingu. Hjá nýburum er $t_{1/2}$ u.þ.b. 3-4 dagar og A_e er u.þ.b. 86% (innan 6 daga). Þegar 9 mánaða aldri er náð svipar umbrotum koffíns til þess sem sést hjá fullorðnum ($t_{1/2} = 5$ klst. og $A_e = 1\%$).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum koffíns hjá nýburum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Sé um umtalsverða skerðingu á nýrnastarfsemi að ræða þarf, með hliðsjón af aukinni hættu á uppsöfnun, að draga úr daglegum viðhaldsskammti af koffíni og hafa ber mælingar á koffíni í blóði til leiðsagnar við skammtaval. Hjá fyrirburum með galleppulifrabólgu hefur orðið vart lengds helmingunartíma koffínbrothvarfs með hækkun á plasmáþéttni yfir eðlileg breytileikamörk og því er tilefni til þess að sýna sérstaka aðgát í skammtavali fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar bentu ekki til neinnar meiriháttar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna koffínskammta. Hins vegar framkölluðu háir skammtar krampa hjá nagdýrum. Við notkun meðferðarskammta varð vart við nokkrar hegðunarbreytingar hjá nýfæddum rottum, að öllum líkindum vegna aukinnar tjáningar adenósínviðtaka sem hélst fram á fullorðinsaldur. Hættan á að koffín valdi stökkbreytingum og æxlismyndun reyndist engin. Vanskapandi áhrif og áhrif á æxlunarframmistöðu sem vart varð hjá dýrum skipta ekki máli þegar lyfið er notað samkvæmt ábendingu fyrir fyrirbura.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat.

Natríumsítrat.

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða gefa það samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennisslöngu, að undanskildum þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að lykjan hefur verið opnuð skal nota lyfið samstundis.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan samrýmanleika þynntu lausnarinnar í 24 klst. við 25 °C. Þegar lyfið er gefið í innrennslislausnum skal frá örverufræðilegu sjónarmiði nota það tafarlaust eftir þynningu með sæfðri aðferð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

1 ml lykja úr glæru gleri af tegund I, merkt með 2 bláum hringjum. Pakkningastærðin er 50 lykjur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gæta ber þess vandlega að beita sæfðum aðferðum við alla meðhöndlun lyfsins þar sem það inniheldur engin rotvarnarefni.

Skoða skal hvort Gencebok hafi að geyma efnisagnir eða sé upplitað áður en það er gefið. Farga skal lykjum sem innihalda upplitaða lausn eða sýnilegar efnisagnir.

Gencebok má annaðhvort nota óþynnt eða þynnt í sæfðum innrennslislausnum, svo sem glúkósa 50 mg/ml (5%), eða natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) eða kalsíumglúkónati 100 mg/ml (10%) strax eftir að það er dregið úr lykjunni.

Nauðsynlegt er að þynnta lausnin sé tær og litlaus. Skoða verður óþynntar og þynntar lausnir sem gefnar eru í æð til þess að leita að efnisögnum og upplitun áður en þær eru gefnar. Ekki má nota lausnina ef hún er upplituð eða hefur að geyma agnir af aðskotaefnum.

Einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum sem eftir verða í lykjunni. Ekki má geyma lyfjaleifar til þess að gefa þær síðar.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Gennisium Pharma
Faculté Cochin – Paris Biotech Santé
24 rue du Faubourg St Jacques
75014 Paris - Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1465/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19 Ágúst 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi og viðkomandi yfirvöld á hverjum stað skulu leita samkomulags um endanlegan texta á spjaldi sem hentar til að hafa til sýnis á vökudeildum (gjörgæsludeildum fyrir nýbura). Á spjaldinu ber að birta eftirfarandi lykiltríði og því skal komið til allra vökudeilda þar sem líklegt er að lyfið verði notað þegar það verður sett á markað:

- Að Gencebok sé ætlað til meðferðar við frumkominni öndunarstöðvun.
- Að meðferð með Gencebok skuli einungis veitt á vökudeild og að læknir með reynslu í gjörgæslu nýbura skuli hefja meðferðina og hafa með henni eftirlit.
- Ítarlegar upplýsingar um hleðslu- og viðhaldsskammta og að koffín geti safnast upp í nýfæddum fyrirburum vegna langs helmingunartíma.

- Að skammturinn af koffíni sem tilgreindur er sem koffínbase sé helmingurinn af skammtinum sem tilgreindur er sem koffínsítrat (10 mg af koffínsítrati samsvari 5 mg af koffínbase) og að skýrt skuli tekið fram í ávísunum að gefið verði koffínsítrat.

Að Gencebok innihaldi 10 mg koffínsítrat, sem samsvarar 5 mg af koffínbase og skuli gefið samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun:

	Skammtur af koffínsítrati (rúmmál)	Skammtur af koffínsítrati (mg/kg líkamsþyngdar)	Íkomuleið	Tíðni
Hleðslu-skammtur	2,0 ml/kg líkamsþyngdar	20 mg/kg líkamsþyngdar	Innrennsli í bláæð (á 30 mínútum)	Einu sinni
Viðhalds-skammtur*	0,5 ml/kg líkamsþyngdar	5 mg/kg líkamsþyngdar	Innrennsli í bláæð (á 10 mínútum) eða til inntöku	Á sólarhringsfresti*

* Hefst sólarhring eftir hleðsluskammtinn.

- Að nota skuli lyfið strax eftir að lykjan er opnuð og að farga skuli öllum lyfjaleifum sem eftir verða í lykjunni.
- Að hugsanlegt sé að mæla þurfi grunnþéttni í plasma vegna aukinnar hættu á eiturverkunum ef
 - o nýburinn hefur áður verið meðhöndlaður með teófýllíni.
 - o móðirin hefur neytt mikils magns af koffíni fyrir barnsburð eða brjóstagið.
- Að ekki skuli nota koffín og teófýllín samtímis.
- Að fylgjast skuli náið með sjúklingnum ef koffín og doxapram eru notuð samtímis.
- Að nauðsynlegt kunni að vera að fylgjast sérstaklega með koffíni í plasma og aðlaga skammta þegar áhætta er fyrir hendi, t.d. hjá fyrirburum:
 - o með gallteppulifrabólgu.
 - o með umtalsverða skerðingu á nýrnastarfsemi.
 - o með flogasjúkdóma.
 - o með hjartasjúkdóm.
 - o þar sem meðgöngualdur er undir 28 vikum og/eða líkamsþyngd <1.000 g, einkum þegar næring er gefin í æð.
 - o sem fá samtímis lyf sem vitað er að trufla koffínubrot.
- Að hjartakvillar (þ.m.t. hjartsláttartruflanir) geti komið fram hjá nýburum sem þegar eru með hjartasjúkdóm.
- Að tilkynna skuli um allar aukaverkanir sem grunur leikur á í samræmi við þær kröfur sem gerðar eru um slíkar tilkynningar á hverjum stað.
- Sérstaklega er mikilvægt, ef grunur leikur á að krampar, flog, garnadrepsbólga, einkenni koffínfráhvarfs, óeðlilega mikil minnkun á þyngdaraukningu ungbarns miðað við læknisfræðileg viðmið eða milliverkanir við önnur lyf tengist notkun koffínsítrats, að tilkynna um það til Gennisium Pharma.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Gencebok 10 mg/ml innrennslislyf, lausn.
Koffínsítrat
(samsvarar 5 mg/ml af koffínbasa).

2. VIRK(T) EFNI

Hver 1 ml lykja inniheldur 10 mg koffínsítrat (sem samsvarar 5 mg af koffínbasa).

3. HJÁLPAEFNI

Sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.
50 lykjur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Til inntöku.
Einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Notið strax eftir opnun eða þynningu lyfsins.

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Gennisium Pharma
Faculté Cochin – Paris Biotech Santé
24 rue du Faubourg St Jacques
75014 Paris – Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/20/1465/001

13. LOTUNÚMÉR<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN Á LYKJU

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Gencebok 10 mg/ml innrennslislyf.
Koffínsítrat
(samsvarar 5 mg/ml af koffínbasa).
i.v./til inntöku.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg/1 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Gencebok 10 mg/ml innrennsliðslyf, lausn. Koffínsítrat.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir nýbura.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækni barnsins vita um allar aukaverkanir sem nýfætt barnið fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Gencebok og við hverju það er notað
2. Áður en barninu er gefið Gencebok
3. Hvernig nota á Gencebok
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Gencebok
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Gencebok og við hverju það er notað

Gencebok inniheldur virka efnið koffínsítrat sem er örvandi lyf fyrir miðtaugakerfið sem tilheyrir lyfjaflokki sem nefnast metýlxantín.

Gencebok er notað til þess að meðhöndla rofna öndun hjá fyrirburum (frumkomna öndunarstöðvun hjá nýfæddum fyrirburum).

Þessi stuttu tímabil þegar fyrirburar hætta að anda stafa af því að öndunarstöðvar þeirra hafa ekki náð fullum þroska.

Sýnt hefur verið fram á að lyfið dragi úr tilvikum rofinnar öndunar hjá nýfæddum fyrirburum.

2. Áður en barninu er gefið Gencebok

Ekki má nota Gencebok

- ef um er að ræða ofnæmi hjá nýburanum fyrir koffínsítrati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Gencebok er notað handa nýburanum.

Áður en hafin er meðferð með Gencebok við öndunarstöðvun vegna fæðingar fyrir tímann ber læknum að útiloka aðrar ástæður fyrir öndunarstöðvun eða meðhöndla þær á viðeigandi hátt.

Gæta skal varúðar við notkun Gencebok. Vinsamlegast látið lækinn vita um eftirfarandi:

- Ef nýburinn á við flog að stríða.
- Ef nýburinn á við hjartasjúkdóm að stríða.
- Ef nýburinn er með nýrna- eða lifravarvandamál.
- Ef uppvella úr maga nýburans er algeng.
- Ef nýburinn framleiðir meira þvag en venja er.
- Ef þyngdaraukning eða fæðuneysla hjá nýburanum er minni en gengur og gerist.
- Ef móðirin hefur neytt koffíns fyrir barnsburð.

Notkun annarra lyfja samhliða Gencebok

Látið lækni barnsins vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð handa nýburanum.

Látið lækni barnsins vita ef nýburinn hefur áður verið meðhöndlaður með teófýllíni.

Ekki má nota eftirtalin lyf meðan á meðferð með Gencebok stendur án þess að ráðfæra sig við lækni barnsins. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn eða nota annað lyf í staðinn fyrir eitthvert af lyfjunum:

- teófýllín (notað til meðferðar við öndunarörðugleikum).
- doxapram (notað til meðferðar við öndunarörðugleikum).
- címetidín (notað til meðferðar við magasjúkdómi).
- ketókónazól (notað til meðferðar við sveppasýkingum).
- fenóbarbital (notað til meðferðar við flogaveiki).
- fenýtóín (notað til meðferðar við flogaveiki).

Lyfið gæti aukið hættuna á alvarlegum þarmasjúkdómi með blóðugum hægðum (garnadrepsbólgu) þegar það er gefið með lyfjum sem notuð eru til meðferðar við magasjúkdómi (svo sem andhistamín-H2-viðtakablokkum eða prótónpumpuhemlum sem draga úr framleiðslu magasýru).

Meðganga og brjóstgjöf

Ef brjóstamjólk móður er notuð til að næra ungbarnið meðan það er meðhöndlað með Gencebok skal hún hvorki drekka kaffi né neyta nokkurrar annarrar koffínríkrar vöru þar sem koffínið berst í brjóstamjólkina.

Gencebok inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Gencebok

Einungis skal nota Gencebok á vökudeild þar sem fullnægjandi aðstaða er til þess að fylgjast með sjúklingum og vakta þá. Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis sem hefur reynslu í gjörgæslu nýbura.

Skammtur

Læknirinn ávísar réttu magni af Gencebok miðað við þyngd barnsins.

Upphafsskammtur er 20 mg/kg líkamsþyngdar (sem samsvarar 2 ml á hvert kg líkamsþyngdar).

Viðhaldsskammtur er 5 mg á hvert kg líkamsþyngdar (sem samsvarar 0,5 ml á hvert kg líkamsþyngdar) á sólarhringsfresti.

Íkomuleið og lyfjagjöf

Gencebok verður gefið með stýrðu innrennsli í bláæð, með því að nota sprautudælu eða annan innrennslisbúnað sem skammtar lyfið. Þessi aðferð er einnig kölluð „dreypi“.

Gefa má suma skammtana (viðhaldsskammtana) í forni mixtúru.

Þörf gæti verið á því að læknirinn ákveði að fylgjast reglulega með þéttni koffíns með blóðprufum meðan á meðferð stendur til þess að forðast eiturverkanir.

Meðferðarlengd

Læknirinn ákveður nákvæmlega hversu lengi nauðsynlegt er að meðhöndla nýburann með Gencebok. Ef ekki verður vart öndunarstöðvunarkasta hjá ungbarninu í 5 til 7 daga mun læknirinn stöðva meðferðina.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hjá nýburanum gæti orðið vart við sótthita, hraða öndun, taugaóstyrk, vöðvaskjálfta, uppköst, blóðsykurshækkun, kalíumlækkun í blóði, háa þéttni tiltekinna efna í blóði (þvagefnis), fjölgun á tilteknum frumum (hvítörnum) í blóði og flog ef hann fær meira koffínsítrat en hæfilegt er. Ef slíkt gerist skal tafarlaust stöðva meðferð með Gencebok og í kjölfarið ber læknum að veita meðferð við ofskömmtuninni.

Leitið til læknis barnsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hins vegar er erfitt að greina þær frá algengum fylgikvillum sem hrjá fyrirbura og fylgikvillum sjúkdómsins sjálfs.

Meðan á meðferð með Gencebok stendur gæti orðið vart við einhver af eftirfarandi viðbrögðum hjá nýburanum:

Alvarlegar aukaverkanir

Aukaverkanir þar sem ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- alvarlegur þarmasjúkdómur með blóðugum hægðum (garnadrepsbólga)

Hugsanlega telur læknir barnsins að eftirfarandi aðrar aukaverkanir séu líka alvarlegar í samhengi við alþjóðlegt klínískt mat.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir sem eru tilkynntar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- staðbundin bólguviðbrögð á innrennslisstaðnum.
- hjartakvillar, t.d. hraður hjartsláttur (hraðsláttur)
- breytingar á sykri í blóði eða sermi (blóðsykurshækkun)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- örvun miðtaugakerfisins, svo sem krampar
- hjartakvillar, t.d. óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttartruflanir)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem eru tilkynntar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð.

Aukaverkanir þar sem ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- sýking í blóði (blóðeitrun).
- breytingar á sykri í blóði eða sermi (blóðsykurslækkun), barnið vex ekki, óþol gegn fæðugjöf.
- örvun miðtaugakerfisins, svo sem pirringur, taugaveiklun og eirðarleysi; heilaskaði.
- heyrnarleysi.
- uppvella úr maga, aukið uppsog úr maga.
- aukið þvagflæði, aukning á tilteknum efnisþáttum í þvagi (natríum og kalsíum).
- breytingar á blóðprufum (lækkuð blóðrauðapéttni eftir langvarandi meðferð og minnkað skjaldkirtilshormón við upphaf meðferðar).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins vita um allar aukaverkanir hjá nýburanum. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Gencebok

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Allar lausnir sem gefnar eru utan meltingarveggar verður að skoða til þess að leita að efnisögnum áður en þær eru gefnar. Eftir að lykjurnar hafa verið opnaðar skal nota lyfið samstundis.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Gencebok inniheldur

Virka innihaldsefnið er koffínsítrat.

Hver ml inniheldur 10 mg koffínsítrat (sem samsvarar 5 mg/ml af koffinbasa).

Hver 1 ml lykja inniheldur 10 mg koffínsítrat (sem samsvarar 5 mg af koffinbasa).

Önnur innihaldsefni eru sítrónusýra, natriúmsítrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Gencebok og pakkningastærðir

Gencebok er innrennslislyf, lausn.

Gencebok er tær, litlaus lausn sem afgreidd er í glerlykjum merktum með 2 bláum hringjum. Hver askja inniheldur 50 lykjur.

Markaðsleyfishafi

Gennisium Pharma

Faculté Cochin – Paris Biotech Santé

24 rue du Faubourg St Jacques

75014 Paris – France

Framleiðandi (ábyrgur fyrir lokasamþykkt)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

France

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Lietuva

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

България

Luxembourg/Luxemburg

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
info@gennisium.com

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

Ireland
Gennisium Pharma

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Til að fá ítarlegar upplýsingar, vinsamlegast skoðið meðfylgjandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Gencebok.