

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gencebok 10 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 10 mg kofeiintsitraati (mis vastab 5 mg kofeiinile).
Üks 1 ml ampull sisaldab 10 mg kofeiintsitraati (mis vastab 5 mg kofeiinile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, värvitu vesilahus, mille pH on 4,8 ja osmolaalsus 65 - 95 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Primaarse apnoe ravi enneaegsetel vastsündinutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kofeiintsitraadiga võib alustada ravi vastsündinute intensiivravis kogenud arsti järelevalve all. Ravi võib manustada ainult vastsündinute intensiivravi osakonnas, kus on vastavad vahendid patsiendi järelevalveks ja jälgimiseks.

Annustamine

Soovituslik annustamisskeem varem ravimata imikutele on küllastusannus 20 mg kofeiintsitraati kehakaalu kilogrammi kohta, manustatuna aeglase intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, kasutades infusioonipumba süstalt või muud doseerivat infundeerimisvahendit. Pärast 24-tunnist intervalli võib manustada iga 24 tunni järel säilitusannuseid 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta aeglase intravenoosse infusioonina 10 minuti jooksul. Alternatiivselt võib manustada säilitusannuseid 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta iga 24 tunni järel suukaudselt, näiteks nasogastraalsondi kaudu. Kofeiintsitraadi soovituslikud küllastus- ja säilitusannused on esitatud järgmises tabelis, milles on selgitatud kofeiintsitraadina väljendatud süstitavate ja manustatavate koguste vahelist suhet. Kofeiinina väljendatud annus moodustab poole kofeiintsitraadina väljendatud annusest (10 mg kofeiintsitraati vastab 5 mg kofeiinile).

	Kofeiintsitraadi annus (mahult)	Kofeiintsitraadi annus (mg/kg kehakaalu kohta)	Manustamistee	Sagedus
Küllastus-annus	2,0 ml/kg kehakaalu kohta	20 mg/kg kehakaalu kohta	Intravenoosne infusioon (30 minuti jooksul)	Üks kord
Säilitus-annus*	0,5 ml/kg kehakaalu kohta	5 mg/kg kehakaalu kohta	Intravenoosne infusioon (10 minuti jooksul) või suukaudselt manustamisel	Iga 24 tunni järel*

* 24 tundi pärast küllastusannust

Enneaegsetele vastsündinutele, kellel ei teki soovitusliku küllastusannuse korral piisavat ravivastust, võib manustada teise küllastusannuse maksimaalselt 10...20 mg/kg 24 tunni jooksul.

Ebapiisava ravivastuse korral tuleb kaaluda suuremaid säilitusannuseid kui 10 mg/kg. Siinjuures tuleb arvestada pika poolväärtusajaga kofeiini kuhjumise võimalusega, kui tegemist on enneaegse vastsündinuga, ning samuti kofeiini metaboliseerimisvõime progressiivset suurenemist menstruaatsiooni järgses vanuses (vt lõik 5.2). Kliinilisel näidustusel võib kofeiini sisaldust plasmas jälgida. Enneaegsetel tuleb apnoe diagnoosi uuesti hinnata, kui ei saada piisavat ravivastust teisele küllastus- ja säilitusannusele 10 mg/kg ööpäevas (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine ja jälgimine

Puuduliku ravivastuse või toksilisuse nähtude korral võib osutuda vajalikuks jälgida kofeiini kontsentratsioone plasmas perioodiliselt kogu ravi vältel.

Peale selle võib osutuda vajalikuks kohandada annuseid arsti otsusel pärast kofeiini plasmakontsentratsioonide rutiinset kontrolli järgmiste riskide korral:

- eelkõige parenteraalselt toidetavad väga enneaegsed imikud (sündinud < 28 rasedusnädalal ja/või kehakaaluga < 1000 g);
- maksa- ja neerufunktsiooni kahjustusega imikud (vt lõigud 4.4 ja 5.2)
- krambihäiretega imikud
- teadaoleva kliiniliselt olulise südamehaigusega imikud
- imikud, kellele manustatakse samal ajal ravimeid, mis teadaolevalt häirivad kofeiini metabolismi (vt lõik 4.5)
- imikud, kelle emad tarbivad imetamise ajal kofeiini.

Soovitav on mõõta kofeiini kontsentratsiooni ravi algul:

- imikutel, kelle emad on tarbinud enne sünnitust suurtes kogustes kofeiini (vt lõik 4.4)
- imikutel, keda on varem ravitud teofülliiniga, mis metaboliseerub kofeiiniks.

Kofeiini poolväärtusaeg on enneaegsetel vastsündinutel pikenenud ja see võib nende kehasse koguneda, mistõttu pikemaajalist ravi saavaid imikuid võib osutuda vajalikuks jälgida (vt lõik 5.2). Vereproove võib kontrollimiseks võtta ravi ebaõnnestumise korral vahetult enne järgmist annust ning toksilisuse kahtluse korral 2...4 tunni jooksul pärast eelmist annust.

Kuigi kofeiini terapeutilist plasmakontsentratsioonide vahemikku ei ole kirjanduse andmetel kindlaks määratud, jäävad kliinilise kasulikkusega seostatavates uuringutes kofeiinitasemed vahemikku 8 kuni 30 mg/l ja plasmatasemetel alla 50 mg/l ei ole tavajuhul ohutusprobleeme tekkinud.

Ravi kestus

Ravi optimaalset kestust ei ole kindlaks määratud. Hiljutises suures mitmekeskses uuringus enneaegsete vastsündinutega oli ravi kestuse mediaan 37 päeva.

Kliinilises praktikas jätkatakse ravi tavaliselt kuni imiku korrigeeritud vanuse järgi 37 nädala vanuseks saamiseni, sest selleks ajaks kaob enneaegsusest põhjustatud apnoe tavaliselt spontaanselt. Seda ülempiiri võib siiski arsti otsusel üksikjuhtudel kohandada olenevalt ravivastusest või apnoeepisoodide jätkumisest olenemata ravist või muudel kliinilistel kaalutlustel. Kofeiintsitraadi manustamine on soovitatav lõpetada, kui patsiendil ei ole esinenud 5...7 päeva jooksul olulisi apnoehooge.

Kui patsiendil apnoehood korduvad, võib kofeiintsitraadi manustamist uuesti alustada kas säilitusannusega või poole võrra vähendatud küllastusannusega, olenevalt kofeiintsitraadi manustamise lõpetamise ja apnoe kordumise vahelisest intervallist.

Kofeiini aeglase eliminatsiooni tõttu sellel patsiendirühmal ei ole annuse järkjärguline vähendamine ravi lõpetamisel vajalik.

Kuna pärast kofeiintsitraadiga ravi lõpetamist tekib apnoe kordumise risk, tuleb patsiendi jälgimist jätkata ligikaudu ühe nädala jooksul.

Maksa- ja neerufunktsiooni kahjustus

Neeru- ja maksakahjustusega patsientidega on vähe kogemusi. Turuletulekujärgses ohutusuuringus, leiti, et vähesel hulgal neeru- ja/või maksakahjustusega väga enneaegsetel imikutel oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui elundikahjustuseta enneaegsetel imikutel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Neerukahjustuse korral suureneb akumulatsiooni risk. Kofeiintsitraadi ööpäevast säilitusannust vähendada ja annuse määramisel juhendada kofeiini kontsentratsioonist plasmas. Väga enneaegsetel imikutel kofeiini kliirens maksafunktsioonist ei sõltu. Kofeiini metabolism maksas areneb sünnijärgsetel nädalatel progresseeruvalt ning vanematel imikutel võib maksahaigus viidata vajadusele jälgida kofeiini kontsentratsiooni plasmas ning võib osutada vajalikuks annuse kohandamine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Kofeiintsitraati manustatakse veenisisesel infusioonina või suukaudselt. Ravimit ei tohi manustada intramuskulaarse, subkutaanse, intratekaalse või intraperitoneaalse süstena.

Intravenoosse manustamise korral tuleb kofeiintsitraati manustada kontrollitud intravenoosse infusioonina, kasutades ainult infusioonipumba süstalt või muud doseerivat infundeerimisvahendit. Kofeiintsitraati võib kasutada kas lahjendamata või pärast lahjendamist steriilsetes infusioonilahustes, nt 50 mg/ml (5%) glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 100 mg/ml (10%) kaltsiumglükonaadi lahuses kohe pärast ampullist väljatõmbamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Apnoe

Enneaegsete imikute apnoe on diagnoositav välistamise tulemusena. Enne ravi alustamist kofeiintsitraadiga tuleb välistada apnoe muud põhjused (nt kesknärvisüsteemi häired, primaarne kopsuhaigus, aneemia, sepsis, metaboolsed häired, südame ja veresoonkonna häired või obstruktiivne apnoe) või need õigesti välja ravida. Ravivastuse puudumine ravile kofeiiniga (vajadusel kinnitatakse plasmatasemete mõõtmisega) võib viidata apnoe muule põhjusele.

Kofeiini tarbimine

Kui vastsündinu ema on tarvitanud enne sünnitust suurtes kogustes kofeiini, tuleb enne ravi alustamist kofeiintsitraadiga mõõta kofeiini kontsentratsioon plasmas, sest kofeiin imendub kergesti platsenta kaudu loote vereringesse (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kofeiintsitraadiga ravitavaid vastsündinuid imetavad emad ei tohi tarbida kofeiini sisaldavaid toiduaineid, jooki ega ravimeid (vt lõik 4.6), sest kofeiin imendub rinnapiima (vt lõik 5.2).

Teofülliin

Vastsündinutel, keda on varem ravitud teofülliiniga, tuleb enne ravi alustamist kofeiintsitraadiga mõõta kofeiini kontsentratsiooni plasmas, sest enneaegsed imikud metaboliseerivad teofülliooni kofeiiniks.

Krambihood

Kofeiin on kesknärvisüsteemi stimuleeriv aine ja kofeiini üleannustamise korral on esinenud krambihooge. Kofeiintsitraadi kasutamisel krambihäiretega vastsündinutel peab olema äärmiselt ettevaatlik.

Südame ja veresoonkonna nähud

Avaldatud uuringute andmeil on kofeiin suurendanud südame löögisagedust, vasaku vatsakese minutimahtu ja löögimahtu. Seega peaks olema ettevaatlik kofeiintsitraadi kasutamisel teadaoleva südame ja veresoonekonna haigusega vastsündinutel. Tundlikel inimestel on kofeiin põhjustanud tahhüarütmiaid. Vastsündinutel avaldub see tavaliselt lihtsa siinustahhükardiana. Kui kardiotokograafial (KTG) on enne imiku sünni ebatavalisi rütmihäireid, peab olema kofeiintsitraadi manustamisel ettevaatlik.

Neeru- ja maksakahjustus

Kofeiintsitraadi manustamisel neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega enneaegsetele vastsündinutele peab olema ettevaatlik. Turuletulekujärgses ohutusuuringus, leiti, et vähesel hulgal neeru- ja/või maksakahjustusega väga enneaegsetel imikutel oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui elundikahjustuseta enneaegsetel imikutel (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2). Annuse kohandamiseks peab sellel patsiendirühmal jälgima kofeiini kontsentratsioone plasmas, et vältida toksilisust.

Nekrotiseeriv enterokoliit

Nekrotiseeriv enterokoliit on levinud haigestumise ja suremuse põhjus enneaegsetel vastsündinutel. Teatatud on metüülksantiinide kasutamise võimalikust seosest nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimisega. Põhjuslikku seost kofeiini või muude metüülksantiinide kasutamise ja nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise vahel ei ole siiski kindlaks määratud. Nagu kõiki enneaegseid imikuid, tuleb kofeiintsitraadiga ravitavaid imikuid hoolikalt jälgida nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise suhtes (vt lõik 4.8).

Kofeiintsitraadi kasutamisel gastroösofageaalse reflukshaigusega imikutel peab olema ettevaatlik, sest ravi võib seda haigust süvendada.

Kofeiintsitraat põhjustab üldist metabolismi kiirenemist, mis võib ravi ajal suurendada energia ja toitainete vajadust.

Kofeiintsitraadist põhjustatud diureesi ja elektrolüütide kaotuse tõttu võib osutuda vajalikuks vedelikukaotust ja elektrolüütide häireid korrigeerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enneaegsetel vastsündinutel esineb kofeiini ja teofüllüüni vastastikust muundumist. Neid toimeaineid ei tohi kasutada samaaegselt.

Tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2) on põhiline inimestel kofeiini metabolismis osalev ensüüm. Seetõttu võib kofeiinil olla koostoimeid toimeainetega, mis on CYP1A2 substraadid või pärssivad või indutseerivad CYP1A2-d. Enneaegsetel vastsündinutel on kofeiini metabolism siiski nende ebaküpse maksaensüümide süsteemi tõttu piiratud.

Kuigi kofeiini koostoime kohta teiste toimeainetega enneaegsetel vastsündinutel on vähe andmeid, võib osutuda vajalikuks kasutada kofeiintsitraadi väiksemaid annuseid pärast selle manustamist koos toimeainetega, mis on täiskasvanutel vähendanud kofeiini eliminatsiooni (nt tsimetidiin ja ketokonasool) ja kasutada kofeiintsitraadi suuremaid annuseid pärast selle manustamist koos toimeainetega, mis suurendavad kofeiini eliminatsiooni (nt fenobarbitaal ja fenütoiin). Koostoimete tekkimise kahtluse korral tuleb mõõta kofeiini kontsentratsioone plasmas.

Kuna bakterite ülemäärast kasvu sooles seostatakse nekrotiseeriva enterokoliidi tekkega, võib kofeiintsitraadi manustamine koos maohappe eritumist pärssivate ravimitega (antihistamiin H₂-retseptori blokaatorid või prootonpumba inhibiitorid) teoreetiliselt nekrotiseeriva enterokoliidi riski suurendada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kofeiini samaaegne kasutamine doksapraamiga võib võimendada nende stimuleerivat toimet kardiorespiratoorsele süsteemile ja kesknärvisüsteemile. Kui samaaegne kasutamine on näidustatud, tuleb hoolikalt jälgida südame rütmi ja vererõhku.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud suurtes annustes kofeiini embrüotoksilisust ja teratogeensust. Need toimed ei ole asjakohased lühiajalise manustamise suhtes enneaegsete vastsündinute rühmale (vt lõik 5.3).

Imetamine

Kofeiin eritub rinnapiima ja läbib kergesti platsenta loote vereringesse (vt lõik 5.2). Kofeiintsitraadiga ravitavaid vastsündinuid imetavad emad ei tohi tarbida kofeiini sisaldavaid toiduaineid, jooke ega ravimeid. Vastsündinutel, kelle emad on tarbinud enne sünnitust suurtes kogustes kofeiini, tuleb enne ravi alustamist kofeiintsitraadiga mõõta kofeiini kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4).

Fertiilsus

Loomadel täheldatud toimed reproduktiivsusele ei ole selle näidustuse suhtes enneaegsete vastsündinute puhul asjakohased (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kofeiintsitraadi tõenäolisi kõrvaltoimeid võib prognoosida kofeiini ja teiste metüülksantiinide teadaoleva farmakoloogia ja toksikoloogia põhjal. Kirjeldatud toimete hulka kuuluvad kesknärvisüsteemi stimulatsioon, nt krampid, ärrituvus, rahutus ja närvilisus, toimed südamele, nt tahhükardia, arütmia, hüpertensioon ja löögimahu suurenemine, ning ainevahetus- ja toitumishäired, nt hüperglükeemia. Need on annusega seotud toimed, mille tekkimisel võib osutuda vajalikuks mõõta tasemeid plasmas ja vähendada annust.

Kõrvaltoimete tabel

Lühi- ja pikaajalise kasutamise kohta avaldatud kirjanduses kirjeldatud ja turuletulekujärgsest ohutusalasest uuringust saadud kõrvaltoimed, mida võib seostada kofeiintsitraadi kasutamisega, on allpool loetletud organsüsteemide kaupa, kasutades eelistatavaid termineid (MedDRA). Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	sepsis	teadmata
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioon	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüperglükeemia	sage

	hüpglückeemia, kasvupeetus, toidutalumatus	teadmata
Närvisüsteemi häired	krambid	aeg-ajalt
	ärrituvus, närvilisus, rahutus, ajukahjustus	teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	kurtus	teadmata
Südame häired	tahhükardia	sage
	arütmia	aeg-ajalt
	vasaku vatsakese minutimahu suurenemine ja löögimahu suurenemine	teadmata
Seedetrakti häired	regurgitatsioon, maosisaldise aspiratsiooni suurenemine, nekrotiseeriv enterokoliit	teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	flebiit infusioonikohal, põletik infusioonikohal	sage
Uuringud	uriinikoguse suurenemine, uriini naatriumi- ja kaltsiumitaseme tõus, hemoglobiinitaseme vähenemine, türoksiinitaseme vähenemine	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nekrotiseeriv enterokoliit on enneaegsetel vastsündinutel haigestumise ja suremise sage põhjus. Teatatud on metüülksantiinide kasutamise võimalikust seosest nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimisega. Põhjuslikku seost kofeiini või muude metüülksantiinide kasutamise ja nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise vahel ei ole siiski kindlaks määratud.

Kofeiintsitraadi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 85 enneaegse imikuga (vt lõik 5.1) diagnoositi nekrotiseeriv enterokoliit uuringu pimefaasis kahel aktiivravi saanud imikul ja ühel platseebot saanud imikul ning uuringu avatud faasis kolmel kofeiini kasutanud imikul. Kolm uuringu ajal nekrotiseerivasse enterokoliiti haigestunud imikut surid. Suures mitmekeskeselises uuringus (n = 2006), milles uuriti kofeiintsitraadiga ravi pikaajalist toimet enneaegsetele imikutele (vt lõik 5.1), ei esinenud nekrotiseerivat enterokoliiti kofeiini kasutanud rühmas sagedamini kui platseeborühmas. Nagu kõiki enneaegseid imikuid, tuleb kofeiintsitraadiga ravitavaid imikuid hoolikalt jälgida nekrotiseeriva enterokoliidi tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

Täheldati ajukahjustust, krampe ja kurtust, kuid sagedamini platseeborühmas.

Pikaajalise ravi korral võib kofeiin pärssida erütropoetiini sünteesi ja seetõttu vähendada hemoglobiini kontsentratsiooni.

Imikutel on täheldatud ravi algul türoksiinitaseme (T4) ajutist langust, kuid ravi jätkudes see kaob. Olemasolevad andmed ei näita vastsündinute kofeiiniga ravi pikaajalisi kõrvaltoimeid neuroloogilisele arengule, kasvupeetusele ega südameveresoontekonnale, seedetraktile ega endokriinsüsteemile. Kofeiin ei näi süvendavat aju hüpoksiaat ega sellest tulenevaid kahjustusi, kuigi seda võimalust ei saa välistada.

Muud erirühmad

Turuletulekujärgses ohutusuurings, mille käigus raviti kofeiintsitraadiga 506 enneaegset imikut, koguti ohutuslaseid andmeid neeru- ja/või maksakahjustusega 31 väga enneaegse imiku kohta. Täheldati, et selles elundikahjustusega alarühmas oli kõrvaltoimete esinemissagedus suurem, kui

teistel, elundikahjustuseta imikutel. Enamasti teatati südame kahjustustest (tahhükardia, sealhulgas üks arütmia juhtum).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Avaldatud andmetel on kofeiini kontsentratsioon plasmas olnud pärast üleannustamist ligikaudu 50 mg/l kuni 350 mg/l.

Sümptomid

Pärast kofeiini üleannustamist enneaegsetel imikutel tekkinud nähud ja sümptomid on kirjanduse andmeil hüperglükeemia, hüpokaleemia, kerge treemor kätes ja jalgades, rahutus, hüpertoonia, opistotoonus, toonilis- kloonilised liigutused, krampihood, tahhüpnöe, tahhükardia, oksendamine, maoärritus, seedetrakti verejooks, pürektsia, närvilisus, vere ureataseme tõus ja valgeliblede arvu suurenemine, tahtmatud lõua- ja huuleliigutused. Ühel juhul esinesid kofeiini üleannustamise tüsistusena intraventrikulaarne verejooks ja pikaajalised neuroloogilised järelnähud. Üleannustamisega seotud surmajuhte ei ole enneaegsetel imikutel esinenud.

Ravi

Kofeiini üleannustamise ravi on eelkõige sümptomaatiline ja toetav. Tuleb jälgida kaaliumi- ja glükoosisisaldust plasmas ning korrigeerida hüpokaleemia ja hüperglükeemia. Pärast verevahetust on kofeiini kontsentratsioon plasmas vähenenud. Krampe võib ravida krambivastaste ravimite intravenoosse manustamise teel (diasepaam või barbituraat, nt pentobarbitaalnaatrium või fenobarbitaal).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühhoanaleptikumid, ksantiini derivaadid, ATC-kood: N06BC01.

Toimemehhanism

Kofeiin on struktuurilt lähedane metüülksantiinidele teofülliinile ja teobromiinile.

Selle toime tuleneb enamasti adenosini retseptorite A₁- ja A_{2A}-alatüübi antagoniseerimisest, nagu on tõestatud retseptoritega seondumise katsetes ja täheldatud kontsentratsioonidel, mis on lähedased selle näidustuse puhul ravis kasutatavatele kontsentratsioonidele.

Farmakodünaamilised toimed

Kofeiini põhitoime on kesknärvisüsteemi stimuleerimine. Sellel põhineb ka kofeiini toime enneaegsete imikute apnoe ravis, mille kohta on pakutud mitut toimemehhanismi, sealhulgas: 1) hingamiskeskuse stimulatsioon, 2) respiratoorse minutimahu suurenemine, 3) hüperkapnia tekkimise läve alanemine, 4) tugevam reageerimine hüperkapniale, 5) skeletilihaste toonuse tõus, 6) diafragma väsimuse vähenemine, 7) ainevahetuse kiirenemine, ja 8) hapnikutarbimise suurenemine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kofeiinsitraadi kliinilist efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus, milles võrreldi kofeiinsitraadi kasutamist platseeboga 85 enneaegsel imikul (sündinud 28

kuni < 33 rasedusnädal), kellel oli enneaegsusest põhjustatud apnoe. Imikutele manustati intravenoosselt küllastusannusena 20 mg/kg kofeiintsitraati. Seejärel manustati kas intravenoosselt või suukaudselt (toitmissondiga) kuni 10...12 päeva jooksul 5 mg/kg kofeiintsitraati. Uuringuplaan võimaldas imikutele avatud „päästeravi“ kofeiintsitraadiga, kui nende apnoe ei allunud ravile. Neil juhtudel said imikud pärast 1. ravipäeva ja enne 8. ravipäeva teise küllastusannuse 20 mg/kg kofeiintsitraati.

Ravi ajal kofeiintsitraadiga oli rohkem apnoeta päevi (3,0 päeva võrreldes 1,2 päevaga platseebo kasutamisel; $p = 0,005$); ka ≥ 8 päeva apnoeta olnud patsientide osakaal oli suurem (kofeiini rühmas 22% ja platseeborühmas 0%).

Hiljutises suures platseebokontrolliga mitmekeskses uuringus ($n = 2006$) uuriti kofeiintsitraadiga ravitud enneaegsete imikute ravi lühi- ja pikaajalisi (18...21 kuud) tulemusi. Kofeiintsitraadi rühma randomiseeritud imikutele manustati intravenoosse küllastusannusena 20 mg/kg, millele järgnes päevane säilitusannus 5 mg/kg. Apnoe püsites tuleb päevast säilitusannust suurendada maksimaalse annuseni 10 mg/kg kofeiintsitraati. Säilitusannuseid kohandati üks kord nädalas, arvestades kehakaalu, ning ravimit võis anda suu kaudu, kui laps oli täielikult enteraalset toitmist. Ravi kofeiiniga vähendas bronhopulmonaarse düsplasia esinemissagedust [šansside suhe (95% usaldusvahemik) 0,63 (0,52 kuni 0,76)] ja parandas ilma neuroloogilise arengu puudeta elulemuse määra [šansside suhe (95% usaldusvahemik) 0,77 (0,64 kuni 0,93)].

Kofeiini toime suurus ja suund suremuse ja puude suhtes oleneb sellest, mil määral imikud vajasisid randomiseerimise ajal kunstlikku hingamist, ning oli kasulik kunstlikku hingamist kasutanud imikutele [suremuse ja puude tekkimise šansside suhe (95% usaldusvahemik) vt allpool tabelis].

Surm või puue olenevalt kunstliku hingamise alarühmast uuringusse registreerimisel

Alarühmad	Šansside suhe (95% usaldusvahemik)
Ilma kunstliku hingamiseta	1,32 (0,81 kuni 2,14)
Mitteinvasiivne kunstlik hingamine	0,73 (0,52 kuni 1,03)
Endotrahheaalne intubatsioon	0,73 (0,57 kuni 0,94)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kofeiintsitraat dissotsieerub vesilahuses kergesti. Tsitraadiosa metaboliseerub pärast infusiooni või allaneelamist kiiresti.

Imendumine

Kofeiintsitraadist eralduva kofeiini toime algab mõne minuti jooksul pärast infusiooni algust. Pärast 10 mg/kg kofeiini suukaudset manustamist enneaegsetele vastsündinutele oli kofeiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 6...10 mg/l ja maksimaalne kontsentratsioon (t_{max}) saavutati 30 minuti kuni 2 tunni jooksul. Toiteseguga toitmine imendumist ei mõjuta, kuid t_{max} võib pikeneda.

Jaotumine

Kofeiin jaotub pärast kofeiintsitraadi manustamist kiiresti ajju. Kofeiini kontsentratsioon enneaegsete vastsündinute seljaajuvedelikus võrdub ligikaudu selle tasemega plasmas. Kofeiini keskmine jaotusmaht (V_d) on imikutel veidi suurem (0,8...0,9 l/kg) kui täiskasvanutel (0,6 l/kg). Plasmavalkudega seondumise kohta vastsündinutel või imikutel andmed puuduvad. Täiskasvanutel on keskmine plasmavalkudega seondumise määr *in vitro* ligikaudu 36%.

Kofeiin läbib kergesti platsenta ja jõuab loote vereringesse ning eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Kofeiini metabolism enneaegsetel vastsündinutel on nende ebaküpse maksaensüümide süsteemi tõttu väga piiratud ja enamik toimeainest eritub uriiniga. Vanematel patsientidel osaleb kofeiini biotransformatsioonis maksa tsütokroom P450 1A2 (CYP1A2).

Enneaegsetel vastsündinutel on esinenud kofeiini ja teofüllüüni vahelist vastastikust muundumist; pärast teofüllüüni manustamist moodustab kofeiini tase ligikaudu 25% teofüllüüni tasemest ning ligikaudu 3...8% manustatud kofeiinist muundub eeldatavasti teofüllüüniks.

Eritumine

Noorematel imikutel toimub kofeiini eliminatsioon nende ebaküpse maksa- ja/või neerufunktsiooni tõttu palju aeglasemalt kui täiskasvanutel. Vastsündinutel toimub kofeiini kliirens peaaegu täielikult renaalse eritumise teel. Kofeiini keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ja uriiniga muutumalt erituv osa (A_e) on imikutel rasedusnädalate arvu / korrigeeritud vanusega pöördvõrdelised. Vastsündinutel on $t_{1/2}$ ligikaudu 3...4 päeva ja A_e on ligikaudu 86% (6 päeva jooksul). 9-kuuseks saades võrdsustub kofeiini metabolism ligikaudu täiskasvanute omaga ($t_{1/2} = 5$ tundi ja $A_e = 1\%$).

Kofeiini farmakokineetikat maksa- või neerupuudulikkusega vastsündinutel ei ole uuritud.

Olulise neerufunktsiooni kahjustuse korral on akumulatsiooni võimaluse suurenemist arvestades vajalik kofeiini päevaannust vähendada ning lähtuda annuste määramisel kofeiini tasemetest veres. Kolestaatilise hepatiidiga enneaegsetel imikutel on kofeiini eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ning plasmatasemed tõusnud üle normaalsete piiride, mis näitab, et nendele patsientidele annustamisel peab olema eriti ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kofeiini korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Suured annused põhjustasid siiski rottidel krampe. Raviannuste kasutamisel tekkisid vastsündinud rottide käitumises teatavad muutused, tõenäoliselt adenosiini retseptori suurenenud ekspressiooni tulemusena, mis püsis veel täiskasvanueas. Kofeiinil mutageenseid ega onkogeenseid riske ei leitud. Teratogeenne potentsiaal ja toime loomade reproduktiivsele funktsioonile ei ole asjakohased, arvestades selle näidustust enneaegsete imikute rühmale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraat
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada ega manustada samas intravenoosses süsteemis teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast ampulli avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Lahjendatud lahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Kui ravimit kasutatakse infusioonilahusena ja lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast I tüüpi klaasist 1 ml ampull kahe sinise rõngaga.
Pakendis on 50 ampulli.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi käsitlemisel tuleb alati rangelt järgida aseptilisi võtteid, sest see ei sisalda säilitusaineid.

Genceboki tuleb enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollida. Värvu muutnud lahusega või nähtavaid osakesi sisaldavad ampullid tuleb ära visata.

Genceboki võib kasutada kas lahjendamata või pärast lahjendamist steriilsetes infusioonilahustes, nt 50 mg/ml (5%) glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi või 100 mg/ml (10%) kaltsiumglükonaadi lahuses kohe pärast ampullist väljatõmbamist. Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Lahjendamata ja lahjendatud parenteraalseid lahuseid peab enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt kontrollima. Lahust, mis on värvu muutnud või sisaldab vöörosakesi, ei tohi kasutada.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Ampulli jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada. Kasutamata jäänud ravimit ei tohi edaspidiseks manustamiseks alles hoida.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles, Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1465/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kaardi lõppteksti kooskõlastama kohalike pädevate ametkondadega, et see sobiks vastsündinute intensiivosakonnas kasutamiseks. Kaardil peab olema järgmine põhiteave ning kaardiga tuleb varustada kõiki vastsündinute intensiivravi osakondasid, kus ravimit hakatakse pärast turuletulekut tõenäoliselt kasutama.

- Gencebok on näidustatud primaarse apnoe raviks.
- Genceboki ravi toimub vastsündinute intensiivravi osakonnas ning seda alustab ja juhhib vastsündinute intensiivravi kogemusega arst.

- Täpsed küllastus- ja säilitusannused ning teave, et kofeiin võib pika poolväärtusaja tõttu enneagse vastsündinu organismis kuhjuda.
- Kofeiinalusena väljendatud kofeiini annus on pool kofeiintsitraadina väljendatud kofeiini annusest (10 mg kofeiintsitraati vastab 5 mg kofeiinalusele) ning ravimit määrates tuleb selgelt näidata, et manustatakse kofeiintsitraati.
- Gencebok sisaldab 10 mg kofeiintsitraati, mis vastab 5 mg kofeiinalusele, ja seda peab manustama järgmise annuseskeemi kohaselt:

	Kofeiintsitraadi annus (ruumala)	Kofeiintsitraadi annus (mg kehakaalu kg kohta)	Manustamistee	Sagedus
Küllastus-annus	2,0 ml/kg kehakaalu kohta	20 mg/kg kehakaalu kohta	Intravenoosne infusioon (vähemalt 30 minutit)	Üks kord
Säilitus-annus*	0,5 ml/kg kehakaalu kohta	5 mg/kg kehakaalu kohta	Intravenoosne infusioon (10 minutit) või suukaudne	Iga 24 tunni järel*

*24 tundi pärast küllastusannust

- Ravim tuleb kasutada kohe pärast ampulli avamist ning kasutamata ravimijäägid tuleb hävitada.
- Järgmiste juhtudega kaasneb suurenenud toksilisuse risk ning võib olla vajalik mõõta algset plasmasisaldust:
 - o vastsündinu on eelnevalt saanud ravi teofülliiniga,
 - o ema on enne sünnitust või rinnaga toitmist tarbinud suures koguses kofeiini.
- Kofeiini ja teofüllini ei ole soovitatav koos kasutada.
- Kui kofeiini ja doksapraami kasutatakse koos, tuleb patsienti hoolikalt jälgida.
- Täiendav kofeiini sisalduse jälgimine ja annuste kohandamine võib olla vajalik riskiolukordades, näiteks vastsündinud järgmiste seisunditega:
 - o kolestaatiline hepatiit,
 - o märkimisväärne neerupuudulikkus,
 - o krampihoogudega kulgev haigus,
 - o südamehaigus,
 - o gestatsioonivanus alla 28 nädala ja/või kehakaal <1000 g, eelkõige parenteraalse toitumise korral,
 - o samaaegselt manustatakse ravimeid, mis teadaolevalt mõjutavad kofeiini ainevahetust.
- Olemasoleva südamehaigusega vastsündinutel võivad ilmneda südamehaigused (sh rütmihäired).
- Kõikidest kahtlustatavatest kõrvaltoimetest tuleb teavitada vastavalt kohalikele teatamise nõuetele.
- Eelkõige tuleb teatada <lisada Gennisium Pharma kohalik nimi ja aadress> juhtudel, kui kofeiintsitraadi manustamisega seoses kahtlustatakse järgmisi kõrvaltoimeid: krambid, krambihood, nekrotiseeriv enterokoliit, kofeiini ärajätunähud, meditsiiniliselt tavapäratu kehakaalu vähenemine tõus või koostoimed teiste ravimitega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Gencebok 10 mg/ml infusioonilahus
kofiintsitraat
(vastab 5 mg/ml kofeiinile)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 1 ml ampull sisaldab 10 mg kofiintsitraati (vastab 5 mg kofeiinile).

3. ABIAINED

Sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraat, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
50 ampulli

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne
Suukaudne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast avamist või ravimi lahjendamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles, Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1465/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Gencebok 10 mg/ml infusioon
kofiintsitraat
(vastab 5 mg/ml kofiinile)
i.v./suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Gencebok 10 mg/ml infusioonilahus kofeiintsitraat

Enne teie vastsündinu ravi selle ravimiga lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arstiga.
- Kui teie vastsündinul tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Gencebok ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Genceboki manustamist teie lapsele
3. Kuidas Genceboki kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Genceboki säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Gencebok ja milleks seda kasutatakse

Gencebok sisaldab toimeainena kofeiintsitraati, mis on kesknärvisüsteemi stimuleeriv ravim ja kuulub metüülksantiinide rühma.

Genceboki kasutatakse hingamiskatkestuste raviks enneaegsetel imikutel (enneaegsete vastsündinute primaarne apnoe).

Need lühiajalised hingamispeetused enneaegsetel imikutel on põhjustatud imikute hingamiskeskuste mittetäielikust väljaarenemisest.

On näidatud, et ravim vähendab enneaegsetel vastsündinutel hingamiskatkestuste arvu.

2. Mida on vaja teada enne Genceboki manustamist teie lapsele

Genceboki ei tohi manustada:

- kui teie vastsündinu on kofeiintsitraadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Genceboki manustamist teie lapsele pidage nõu oma lapse arstiga.

Enne enneaegsusest põhjustatud apnoe ravi alustamist Gencebokiga peab lapse arst apnoe muud põhjused välistama või piisavalt välja ravima.

Genceboki kasutamisel peab olema ettevaatlik. Palun teatage oma lapse arstile:

- kui teie vastsündinul esineb krambihooge
- kui teie vastsündinul on mõni südamehaigus
- kui teie vastsündinul on neeru- või maksafunktsiooni häireid
- kui teie vastsündinul esineb sageli regurgitatsiooni
- kui teie vastsündinul tekib tavalisest rohkem uriini
- kui teie vastsündinu kehakaalus juurdevõtmine või toidutarbimine on vähenenud
- kui teie (ema) tarbisite enne sünnitust kofeiini

Muud ravimid ja Gencebok

Teatage oma lapse arstile, kui teie vastsündinule manustatakse või on hiljuti manustatud või plaanitakse manustada tahes muid ravimeid.

Teatage oma lapse arstile, kui teie vastsündinut on varem ravitud teofülliiniga.

Ärge kasutage ravi ajal Gencebokiga arstiga nõu pidamata järgmisi ravimeid. Arst võib kohandada annust või asendada ühe ravimist muu ravimiga:

- teofülliin (kasutatakse hingamisraskuste raviks)
- doksapraam (kasutatakse hingamisraskuste raviks)
- tsimetidiin (kasutatakse maohaiguse raviks)
- ketokonasool (kasutatakse seennakkuste raviks)
- fenobarbitaal (kasutatakse epilepsia raviks)
- fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks)

Selle ravimi manustamine koos maohaiguse ravimitega (nt antihistamiini H₂-retseptori blokaatorid või prootonpumba inhibiitorid, mis vähendavad maohappe eritumist) võib suurendada verise väljaheitega tõsise soolehaiguse (nekrotiseeriv enterokoliit) tekkimise riski.

Rasedus ja imetamine

Kui teie (ema) imetate vastsündinut tema ravi ajal Gencebokiga, ei tohi te juua kohvi ega tarvitada muid suure kofeiinisaldusega tooteid, sest kofeiin imendub rinnapiima.

Gencebok sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Genceboki kasutada

Genceboki võib kasutada ainult vastsündinute intensiivravi osakonnas, kus on vastavad vahendid patsiendi järelevalveks ja jälgimiseks. Ravi võib alustada vastsündinute intensiivris kogenud arsti järelevalve all.

Annus

Teie lapse arst määrab talle õige Genceboki annuse olenevalt lapse kehakaalust.

Algannus on 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta (vastab 2 ml-le kehakaalu kilogrammi kohta).

Säilitusannus on 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta (vastab 0,5 ml-le kehakaalu kilogrammi kohta) iga 24 tunni järel.

Manustamistee ja -viis

Genceboki manustatakse kontrollitud intravenoosse infusioonina, kasutades infusioonipumba süstalt või muud doseerivat infundeerimisvahendit. Seda manustamisviisi nimetatakse “tilgutamiseks”.

Mõni (säilitus)annustest võidakse manustada suukaudselt.

Teie lapse arst võib pidada vajalikuks kontrollida kogu ravi vältel perioodiliselt vereanalüüside abil kofeiinitasemeid, et vältida toksilisust.

Ravi kestus

Teie lapse arst otsustab, kui kaua peab vastsündinu saama ravi Gencebokiga. Kui teie lapsel ei ole 5 kuni 7 päeva apnoe hoogusid, lõpetab arst ravi.

Kui teie vastsündinu saab rohkem Genceboki kui ette nähtud

Kui teie vastsündinu saab rohkem kofeiintsitraati kui ette nähtud, võivad tal tekkida palavik, hingamise kiirenemine (tahhüpnöe), närvilisus, lihaste treemor, oksendamine, veresuhkru taseme tõus (hüperglükeemia), vere kaaliumitaseme langus (hüpokaleemia), teatavate keemiliste ainete (uurea) taseme tõus, teatavate vererakkude (leukotsüüdid) arvu suurenemine ja krambihood. Sellisel juhul tuleb ravi Gencebokiga kohe katkestada ja lapse arst peab ravima üleannustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Neid on aga raske eristada enneaegsetel imikutel sageli esinevatest tüsistustest ja haigusest põhjustatud tüsistustest.

Ravi ajal Gencebokiga võib teie vastsündinul tekkida järgmisi kõrvaltoimeid:

Tõsised kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mille sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- verise väljaheitega raske soolehaigus (nekrotiseeriv enterokoliit)

Teie lapse arst võib üldise kliinilise hindamise tulemusena tõsisteks lugeda ka järgmisi muid kõrvaltoimeid.

Muud kõrvaltoimed

Sageli teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- paiksed põletikulised reaktsioonid infusioonikohal
- südame häired, näiteks südamegevuse kiirenemine (tahhükardia)
- suhkruisalduse muutused veres või seerumis (hüperglükeemia)

Aeg-ajalt teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- kesknärvisüsteemi stimulatsioon, näiteks krambid
- südame häired, näiteks südame rütmihäired (arütmia)

Harva teatatud kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- allergilised reaktsioonid

Kõrvaltoimed, mille sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- vereringe infektsioon (sepsis)
- suhkruisalduse muutused veres või seerumis (hüpoglükeemia), kasvupeetus, toidutalumatus
- kesknärvisüsteemi stimulatsioon, nt ärrituvus, närvilisus ja rahutus; ajukahjustus
- kurtus
- regurgitatsioon, mao aspiratsiooni suurenemine
- uriinivoolu suurenemine, uriini teatavate komponentide (naatrium ja kaltsium) taseme tõus
- muutused vereanalüüsis (hemoglobiinitaseme langus pärast pikaajalist ravi ja kilpnäärmehormooni taseme langus ravi algul).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie vastsündinul tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Genceboki säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Parenteraalsete lahuste ampulle peab enne manustamist osakeste suhtes visuaalselt kontrollima. Pärast ampulli avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Gencebok sisaldab

Toimeaine on kofeiintsitraat.

1 ml sisaldab 10 mg kofeiintsitraati (vastab 5 mg/ml kofeiinalusele).

Üks 1 ml ampull sisaldab 10 mg kofeiintsitraati (vastab 5 mg/ml kofeiinalusele).

Teised koostisosad on sidrunhape, naatriumsitraat ja süstevesi.

Kuidas Gencebok välja näeb ja pakendi sisu

Gencebok on infusioonilahus.

Gencebok on selge, värvitu lahus, mida turustatakse 2 sinise rõngaga märgitud klaasampullides. Ühes karbis on 50 ampulli.

Müügiloo hoidja

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles, Prantsusmaa

Tootja (partii väljastaja)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Prantsusmaa

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Lietuva

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu

България

Gennisium Pharma

Тел.: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Luxembourg/Luxemburg

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Česká republika

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Danmark**

Nordic Prime ApS

Tlf.: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Deutschland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Eesti**

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu**Ελλάδα**

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

info@specialtytherapeutics.gr**España**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**France**

Gennisium Pharma

Tél: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Hrvatska**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Ireland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Ísland**

Nordic Prime ApS

Sími: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Magyarország**

Gennisium Pharma

Tel.: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Malta**

Cherubino

Tel: +365 2134 3270

info@cherubino.com.mt**Nederland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Norge**

Nordic Prime ApS

Tlf: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Österreich**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Polska**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Portugal**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**România**

Euromedex

Tel: 0745.038.006

medinfo_romania@euromedex.com**Slovenija**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Slovenská republika**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Italia

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Täpsemat teavet leiate kaasasolevast ravimi Gencebok omaduste kokkuvõttest.