

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gencebok 10 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg kofeiinisitraattia (vastaten 5 mg kofeiinia).

Yksi 1 ml ampulli sisältää 10 mg kofeiinisitraattia (vastaten 5 mg kofeiinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön vesiliuos, jonka pH on 4,8 ja osmolaalisuus 65–95 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskosten primaaristen hengityskatkosten hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Kofeiinisitraattihoito tulee aloittaa kokemusta vastasyntyneiden tehohoidosta omaavan lääkärin valvonnassa. Hoitoa tulee antaa vain vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä, jossa on asianmukaiset tilat potilaiden seurantaan ja valvontaan.

Annostus

Aiemmin hoitamattomille lapsille suositellaan annettavaksi 20 mg/kg aloitusannos kofeiinisitraattia. Annos annetaan 30 minuuttia kestäväenä hitaana infuusiona laskimoon infuusiopumpulla tai jollakin muulla infuusiolaitteella, jossa on laskuri. 24 tunnin kuluttua voidaan antaa 5 mg/kg ylläpitoannoksia hitaana infuusiona laskimoon 10 minuutin kuluessa aina 24 tunnin välein. Vaihtoehtoisesti 5 mg/kg ylläpitoannoksia voidaan antaa suun kautta, esimerkiksi nenämahaletkulla, aina 24 tunnin välein. Kofeiinisitraatin suositeltava aloitusannos ja suositeltavat ylläpitoannokset esitetään seuraavassa taulukossa, jossa kuvataan myös eri kofeiinisitraattiannosten suhde niitä vastaaviin injektionestemääriin.

Kofeiiniemäksenä ilmaistu annos on puolet kofeiinisitraattina ilmaistusta annoksesta (10 mg kofeiinisitraattia vastaa 5 mg kofeiiniemästä).

	Kofeiinisitraatti-annos (tilavuus)	Kofeiinisitraattiannos (mg/kg)	Antoreitti	Antotiheys
Aloitusannos	2,0 ml/kg	20 mg/kg	Infuusiona laskimoon (30 minuutin kuluessa)	Kerran
Ylläpito-annos*	0,5 ml/kg	5 mg/kg	Infuusiona laskimoon (10 minuutin kuluessa) tai suun kautta	24 tunnin välein*

* Aloitetaan 24 tunnin kuluttua aloitusannoksesta

Jos vastasyntyneen keskosen kliininen vaste suositeltavaan aloitusannokseen on riittämätön, hänelle voidaan antaa toinen enintään 10–20 mg/kg suuruinen aloitusannos 24 tunnin kuluttua. Suurempia ylläpitoannoksia (10 mg/kg) voidaan harkita, jos vaste on riittämätön. Tällöin tulee ottaa huomioon kofeiinin kumuloitumisen mahdollisuus. Kofeiinin puoliintumisaika on vastasyntyneillä keskosilla pitkä, ja sen metabolia tehostuu vähitellen, kun äidin viimeisistä kuukautisista kulunut aika pitenee (ks. kohta 5.2). Plasman kofeiinipitoisuuksia tulee seurata, jos se on kliinisesti aiheellista. Keskosuuteen liittyvien hengityskatkosten diagnoosia tulee ehkä harkita uudelleen, jos toisella aloitusannoksella tai 10 mg/kg/vrk ylläpitoannoksella ei saavuteta asianmukaista vastetta (ks. kohta 4.4).

Annoksen sovittaminen ja seuranta

Plasman kofeiinipitoisuuksia tulee ehkä seurata säännöllisesti koko hoidon ajan, jos kliininen vaste on riittämätön tai lapsella on toksisuuden merkkejä.

Annosta voidaan myös joutua muuttamaan lääkärin arvion mukaan plasman kofeiinipitoisuuksien rutiininomaisen seurannan perusteella tietyissä riskitilanteissa, esim. seuraavissa:

- hyvin ennenaikaiset pikkukeskoset (< 28 raskausviikkoa ja/tai paino < 1 000 g), etenkin, jos he saavat parenteraalista ravitsemusta
- lapset, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)
- lapset, joilla on jokin kouristuskohtauksia aiheuttava tila
- lapset, joilla on tiedossa oleva ja kliinisesti merkitsevä sydäntauti
- lapset, jotka saavat samanaikaisesti jotakin lääkevalmistetta, jonka tiedetään häiritsevän kofeiinimetabolialia (ks. kohta 4.5)
- lapset, joiden äidit nauttivat kofeiinia ja lypsävät lapsen ravinnoksi rintamaitoa.

Lähtötilanteen kofeiinipitoisuudet on aiheellista mitata seuraavissa tilanteissa:

- lapset, joiden äidit ovat mahdollisesti nauttineet suuria määriä kofeiinia ennen synnytystä (ks. kohta 4.4)
- lapset, joita on aiemmin hoidettu teofylliinillä, joka metaboloituu kofeiiniksi.

Kofeiinin puoliintumisaika on keskosilla tavallista pidempi, ja aine saattaa kertyä elimistöön, joten lapsen voinnin pitkäaikainen seuranta voi olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

Seurantaverinäytteet tulee ottaa juuri ennen seuraavaa annosta, jos hoitoteho on riittämätön, ja 2–4 tunnin kuluttua viimeisimmästä annoksesta, jos kyseessä on toksisuus epäily.

Plasman terapeuttisten kofeiinipitoisuuksien vaihteluväliä ei ole määritetty kirjallisuudessa, mutta tutkimuksissa kofeiinin käyttöön liittyi kliinistä hyötyä 8–30 mg/l pitoisuuksilla. Turvallisuusongelmia ei normaalisti ole esiintynyt, kun plasman lääkepitoisuudet ovat olleet alle 50 mg/l.

Hoidon kesto

Hoidon optimikesto ei ole selvitetty. Vastasyntyneillä keskosilla tehdyssä tuoreessa suuressa monikeskustutkimuksessa hoidon keston mediaanin ilmoitettiin olleen 37 vrk.

Kliinisessä käytännön työssä hoitoa jatketaan yleensä siihen asti, että lapsen ikä on 37 viikkoa äidin viimeisistä kuukautisista. Keskosuuteen liittyvät hengityskatkokset lievittyvät yleensä itsestään tähän ajankohtaan mennessä. Kyseistä rajaa voidaan kuitenkin muuttaa yksittäistapauksissa kliinisen arvion mukaan riippuen lapsen hoitovasteesta, hengityskatkosten jatkumisesta hoidosta huolimatta ja muista kliinisistä seikoista. On suositeltavaa, että kofeiinisitraatin anto lopetetaan, kun lapsella ei ole ollut yhtään merkitsevää hengityskatkosta 5–7 päivään.

Jos lapsen hengityskatkokset uusiutuvat, kofeiinisitraatin anto voidaan aloittaa uudelleen joko ylläpitoannoksella tai puolella aloitusannoksesta riippuen siitä, miten pian kofeiinisitraattihoidon lopettamisen jälkeen hengityskatkokset uusiutuivat.

Kofeiini eliminoituu hitaasti tässä potilasryhmässä, joten annosta ei tarvitse pienentää hoidon lopettamisen yhteydessä.

Hengityskatkokset saattavat uusiutua kofeiinisitraattihoidon lopettamisen jälkeen, joten potilaan tilaa tulee seurata edelleen noin viikon ajan.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain rajallisesti tietoa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa haittavaikutusten esiintyvyys pienellä määrällä munuaisten/maksan vajaatoimintaa sairastavia hyvin ennenaikaisesti syntyneitä lapsia näytti olevan suurempi kuin sellaisilla keskoslapsilla, joilla ei ollut elinten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta suurentaa lääkkeen kumuloitumisen riskiä. Kofeiinisitraatin päivittäistä ylläpitoannosta tulee pienentää, ja annos tulee määrittää plasman kofeiinipitoisuuksien perusteella. Hyvin ennenaikaisilla pikkukeskosilla kofeiinin puhdistuma ei riipu maksan toiminnasta. Maksan kofeiinimetabolia kehittyy vähitellen syntymää seuraavien viikkojen aikana, ja plasman kofeiinipitoisuuksien seuranta ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen vanhemmilla lapsilla, joilla on maksasairaus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Kofeiinisitraatti voidaan antaa laskimoinfuusiona tai suun kautta. Lääkevalmistetta ei saa antaa injektiona lihakseen, ihon alle, selkäydinnesteeseen eikä vatsaonteloon.

Jos kofeiinisitraatti annetaan laskimoon, se tulee aina antaa kontrolloituna laskimoinfuusiona infuusio-pumpulla tai jollakin muulla infuusiolaitteella, jossa on laskuri. Kofeiinisitraatti voidaan joko antaa laimentamattomana tai laimentaa johonkin steriiliin infuusionesteeseen, esimerkiksi 50 mg/ml (5 %) glukosoliuokseen, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuokseen tai 100 mg/ml (10 %) kalsiumglukonaattiliuokseen, heti ampullista vetämisen jälkeen (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Apnea

Keskosuuteen liittyvät hengityskatkokset ovat poissulkudiagnoosi. Hengityskatkosten muut mahdolliset syyt (esim. keskushermostohäiriöt, primaarinen keuhkosairaus, anemia, sepsis, aineenvaihdintahäiriöt, sydän- ja verisuonistopoikkeavuudet ja obstruktiivinen apnea) tulee sulkea pois tai hoitaa asianmukaisesti ennen kofeiinisitraattihoidon aloittamista. Huono vaste kofeiinihoitoon (tarvittaessa plasman kofeiinipitoisuuksien mittauksin vahvistettuna) saattaa viitata siihen, että hengityskatkokset johtuvat jostakin muusta syystä.

Kofeiinin käyttö

Jos vastasyntyneen äiti nautti suuria määriä kofeiinia ennen synnytystä, plasman lähtötilanteen kofeiinipitoisuudet tulee mitata ennen kofeiinisitraattihoidon aloittamista, sillä kofeiini läpäisee tehokkaasti istukan ja kulkeutuu sikiön verenkiertoon (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kofeiinisitraattihoidoa saavia vastasyntyneitä imettävien äitien ei pidä nauttia kofeiinia sisältäviä ruokia, juomia eikä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.6), sillä kofeiini erittyy rintamaitoon (ks. kohta 5.2).

Teofylliini

Jos vastasyntynyt on saanut aiemmin teofylliinihoitoa, plasman lähtötilanteen kofeiinipitoisuudet tulee mitata ennen kofeiinisitraattihoidon aloittamista, sillä teofylliini metaboloituu keskosien elimistössä kofeiiniksi.

Kouristuskohtaukset

Kofeiini stimuloi keskushermoston toimintaa, ja kofeiiniyliannostuksen yhteydessä on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Erittäin suurta varovaisuutta on noudatettava, jos kofeiinisitraattia annetaan lapsille, joilla on jokin kouristuskohtauksia aiheuttava tila.

Sydän- ja verisuonireaktiot

Julkaistuissa tutkimuksissa kofeiinin on osoitettu suurentavan syketiheyttä, vasemman kammion minuuttitilavuutta ja lyöntitilavuutta. Näin ollen kofeiinisitraatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos lapsella tiedetään olevan jokin sydän- tai verisuonitauti. On myös näyttöä siitä, että kofeiini aiheuttaa herkille henkilöille takyarytmioita. Vastasyntyneillä kyseessä on yleensä yksinkertainen sinustakykardia. Kofeiinisitraatin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos kardiotokografiassa (KTG) on havaittu epätavallisia rytmihäiriöitä ennen lapsen syntymää.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Kofeiinisitraatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta vastasyntyneillä keskosilla, joiden maksa- tai munuaistoiminta on heikentynyt. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa haittavaikutusten esiintyvyys pienellä määrällä munuaisten/maksan vajaatoimintaa sairastavia hyvin ennenaikaisesti syntyneitä lapsia näytti olevan suurempi kuin sellaisilla keskoslapsilla, joilla ei ollut elinten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2). Näiden potilaiden annosta tulee muuttaa plasman kofeiinipitoisuuksien perusteella toksisuuden välttämiseksi.

Nekrotisoiva enterokoliitti

Nekrotisoiva enterokoliitti on vastasyntyneillä keskosilla yleinen sairastavuuden ja kuolleisuuden syy. Metyyliksantiineilla on ilmoitettu olevan mahdollinen yhteys nekrotisoivan enterokoliitin kehittymiseen. Kofeiinin tai muiden metyyliksantiinien käytöllä ei kuitenkaan ole vahvistettu olevan syy-yhteyttä nekrotisoivan enterokoliitin kehittymiseen. Kofeiinisitraattihoitoa saavia lapsia tulee seurata tarkoin nekrotisoivan enterokoliitin varalta, kuten kaikkia keskosia muutoinkin (ks. kohta 4.8).

Kofeiinisitraatin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos lapsella on ruokatorven refluksitauti, sillä hoito saattaa pahentaa kyseistä ongelmaa.

Kofeiinisitraatti tehostaa yleisluontoisesti aineenvaihduntaa, joten energian ja ravinnon tarve voi suurentua hoidon aikana.

Kofeiinisitraatin aiheuttama diureesi ja elektrolyyttihukka voivat vaatia neste- ja elektrolyyttihäiriöiden korjaamista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kofeiini saattaa metaboloitua teofylliiniksi vastasyntyneiden keskosten elimistössä ja teofylliini vuorostaan kofeiiniksi. Näitä vaikuttavia aineita ei saa käyttää samanaikaisesti.

Sytokromi P450 -järjestelmän 1A2-isoentsyymi (CYP1A2) on tärkein kofeiinimetaboliaan osallistuva entsyymi ihmisellä. Kofeiinilla saattaa näin ollen olla yhteisvaikutuksia CYP1A2:n substraattien kanssa sekä CYP1A2-toimintaa estävien tai indusoivien vaikuttavien aineiden kanssa. Vastasyntyneillä keskosilla kofeiinimetabolia on kuitenkin rajallista maksan entsyymitoiminnan epäkypsyyden vuoksi.

Kofeiinin yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa vastasyntyneillä keskosilla on vain vähän tietoa. Kofeiinisitraattiannosta tulee mahdollisesti kuitenkin pienentää, jos samanaikaisesti käytetään lääkeaineita, joiden on ilmoitettu hidastavan kofeiinin eliminaatiota aikuisilla (esim. simetidiini ja ketokonatsoli). Kofeiinisitraattiannoksia tulee ehkä suurentaa, jos samanaikaisesti käytetään kofeiinin eliminaatiota nopeuttavia lääkeaineita (esim. fenobarbitaali ja fenytoiini). Plasman kofeiinipitoisuudet tulee mitata, jos mahdollisia yhteisvaikutuksia epäillään.

Bakteerien liikakasvulla suolistossa on yhteys nekrotisoivan enterokoliitin kehittymiseen, joten kofeiinisitraatin käyttö mahahapon eritystä lamaavien lääkevalmisteiden kanssa (histamiinin H₂-reseptorin salpaajat tai protonipumpun estäjät) voi teoriassa suurentaa nekrotisoivan enterokoliitin riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Kofeiinin ja doksapraamin samanaikainen käyttö voi tehostaa aineiden sydän- ja hengitystoimintaa ja keskushermoston toimintaa stimuloivaa vaikutusta. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, sydän-toimintaa ja verenpainetta on seurattava tarkoin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Suuret kofeiiniannokset olivat eläintutkimuksissa alkiotoksisia ja teratogeenisia. Näillä vaikutuksilla ei ole merkitystä, kun valmistetta käytetään lyhytaikaisesti keskosilla (ks. kohta 5.3).

Imetys

Kofeiini erittyy rintamaitoon ja läpäisee tehokkaasti istukan sekä kulkeutuu sikiön verenkiertoon (ks. kohta 5.2).

Kofeiinisitraattihoitoa saavia vastasyntyneitä imettävät äidit eivät saa nauttia kofeiinia sisältäviä ruokia, juomia eivätkä lääkevalmisteita.

Jos vastasyntyneen lapsen äiti on nauttinut suuria määriä kofeiinia ennen synnytystä, plasman lähtötilanteen kofeiinipitoisuudet on mitattava ennen kofeiinisitraattihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa havaituilla vaikutuksilla lisääntymiseen ei ole merkitystä, kun valmistetta käytetään tässä käyttöaiheessa vastasyntyneillä keskosilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuusprofiilista

Kofeiinisitraatin todennäköiset haittavaikutukset voidaan päätellä kofeiinin ja muiden metyyliksantiinien farmakologiaa ja toksikologiaa koskevien tietojen pohjalta. Kuvattuja haittoja ovat keskushermoston stimulaatio kuten kouristukset, ärtyisyys, levottomuus ja hermostuneisuus, sydämeen kohdistuvat vaikutukset kuten takykardia, arytmia, hypertensio ja lyöntitilavuuden suureneminen ja aineenvaihduntaan ja ravitsemukseen liittyvät häiriöt, kuten hyperglykemia. Kyseiset vaikutukset ovat annosriippuvaisia ja saattavat vaatia plasman lääkepitoisuuksien mittaamista ja annoksen pienentämistä.

Haittavaikutustaulukko

Kofeiinisitraattiin mahdollisesti liittyvät, kirjallisuudessa julkaistut lyhyt- ja pitkäaikaiset haittavaikutukset ja myyntiluvan saamisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa todetut haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja MedDRA-termien mukaisesti. Yleisyysmääritelmät ovat seuraavat: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 \dots < 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymis-
-----------------	----------------	-------------

		tiheys
Infektiot	Sepsis	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia	Yleinen
	Hypoglykemia, huono menestyminen ("failure to thrive"), huono ravinnonsieto	Tuntematon
Hermosto	Kouristukset	Melko harvinainen
	Ärtyisyys, hermostuneisuus, levottomuus, aivovamma	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous	Tuntematon
Sydän	Takykardia	Yleinen
	Arytmia	Melko harvinainen
	Vasemman kammion minuuttitilavuuden ja lyöntitilavuuden suureneminen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Regurgitaatio, mahansisällön aspiroinnin lisääntyminen, nekrotisoiva enterokoliitti	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusio- ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen
Tutkimukset	Lisääntynyt virtsaneritys, virtsan natrium- ja kaliumpitoisuuksien suureneminen, hemoglobiini- ja tyroksiiniarvojen pieneneminen	Tuntematon

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Nekrotisoiva enterokoliitti on vastasyntyneillä keskosilla yleinen sairastavuuden ja kuolleisuuden syy. Metyyliksantiineilla on ilmoitettu olevan mahdollinen yhteys nekrotisoivan enterokoliitin kehittymiseen. Kofeiinin tai muiden metyyliksantiinien käytöllä ei kuitenkaan ole vahvistettu olevan syy-yhteyttä nekrotisoivan enterokoliitin kehittymiseen.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kofeiinisitraattitutkimuksessa, johon osallistui 85 keskosta (ks. kohta 5.1), nekrotisoivaa enterokoliittia todettiin tutkimuksen sokkoutetussa vaiheessa kahdella aktiivihoidolla saaneella lapsella ja yhdellä lumeryhmään kuuluneella. Tutkimuksen avoimessa vaiheessa sitä todettiin kolmella kofeiinia saaneella lapsella. Kolme tutkimuksen aikana nekrotisoivaan enterokoliittiin sairastunutta lasta kuoli. Suuressa monikeskustutkimuksessa (n = 2 006), jossa tutkittiin kofeiinisitraattihoitoa saaneiden keskosten pitkäaikaisvointia (ks. kohta 5.1), ei havaittu nekrotisoivan enterokoliitin olevan kofeiiniryhmässä yleisempää kuin lumeryhmässäkään. Kofeiinisitraattihoitoa saavia lapsia tulee seurata tarkoin nekrotisoivan enterokoliitin varalta, kuten kaikkia keskosta muutoinkin (ks. kohta 4.4).

Aivovammoja, kouristuksia ja kuuroutta havaittiin, mutta niitä esiintyi yleisemmin lumeryhmässä. Kofeiini voi lamata erytropoietiinin synteesiä ja pienentää siten hemoglobiiniarvoja pitkäaikais- hoidossa.

Imeväisillä on ilmoitettu hoidon alussa tyroksiiniarvojen (T₄) ohimenevää pienenemistä, mutta ilmiö korjautuu, kun hoitoa jatketaan.

Saatavilla oleva näyttö ei viittaa siihen, että vastasyntyneisyysajan kofeiinihoitoon liittyisi mitään haitallisia pitkäaikaisreaktioita, jotka vaikuttaisivat neurologiseen kehitykseen, kasvuun ja menestymiseen ("failure to thrive"), sydän- ja verenkiertoelimistöön, ruoansulatuselimistöön tai

umpieritykseen. Kofeiini ei nähtävästi pahenna aivojen hypoksiaa eikä sen aiheuttamia vaurioita, mutta kyseistä mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Muut erityispopulaatioryhmät

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa, johon osallistui 506 kofeiinisitraatilla hoidettavaa keskoslasta, kerättiin turvallisuustiedot 31 hyvin ennen aikaisesti syntyneeltä lapselta, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta. Haittavaikutuksia näytti esiintyvän yleisemmin tässä elinten vajaatoiminnasta kärsivien alaryhmässä kuin lapsilla, joilla ei ollut elinten vajaatoimintaa. Eniten raportoitiin sydänoireita (takykardiaa, mukaan lukien yksi yksittäinen arytmiatapaus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannoksen jälkeen plasman kofeiinipitoisuudet ovat kirjallisuuden mukaan olleet noin 50–350 mg/l.

Oireet

Kofeiiniyliannoksen saaneilla keskosilla on ilmoitettu kirjallisuudessa esiintyneen hyperglykemiaa, hypokalemiaa, raajojen pieniliikkeistä vapinaa, levottomuutta, hypertoniaa, opistotonusta, tooniskloonisia liikkeitä, kouristuskohtauksia, tiheää hengitystä, takykardiaa, oksentelua, mahaärsytystä, ruoansulatuskanavan verenvuotoja, kuumetta, hermostuneisuutta, veren urea- ja valkosoluarvojen suurenemista ja tarkoituksettomia leukojen ja huulten liikkeitä. Yhdessä tapauksessa kofeiiniyliannostuksen komplikaatioina ilmoitettiin intraventrikulaarista aivoverenvuotoa ja neurologisia pitkäaikaishaittoja. Keskosilla ei ole ilmoitettu kofeiiniyliannokseen liittyviä kuolemantapauksia.

Hoito

Kofeiiniyliannoksen hoito on ensisijaisesti oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Plasman kalium- ja glukoosiarvoja tulee seurata ja hypokalemia ja hyperglykemiaa korjata. Plasman kofeiinipitoisuuksien on osoitettu pienenevän verenvaihdon jälkeen. Kouristuksia voidaan hoitaa antamalla laskimoon kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä (diatsepaamia tai jotakin barbituraattia, esimerkiksi pentobarbitaalinatriumia tai fenobarbitaalia).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, ksantiinijohdokset, ATC-koodi: N06BC01

Vaikutusmekanismi

Kofeiini muistuttaa rakenteellisesti teofylliiniä ja teobromiinia, jotka kuuluvat metyyliksantiinien ryhmään.

Kofeiinin vaikutusten arvellaan johtuvan valtaosin adenosinireseptorien (sekä A₁- että A_{2A}-alatyypin) salpautumisesta, joka on osoitettu reseptoreihin sitoutumista koskevissa testeissä. Ilmiötä on todettu pitoisuuksilla, jotka ovat samaa luokkaa kuin tässä käyttöaiheessa saavutettavat hoitopitoisuudet.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kofeiini on vaikutukseltaan ensisijaisesti keskushermostostimulantti. Sen teho keskosuuteen liittyviin hengityskatkoksiin perustuu juuri tähän vaikutukseen. Taustalla on esitetty olevan useita eri vaikutusmekanismeja, mm. (1) hengityskeskuksen stimulaatio, (2) hengityksen minuuttitulavuuden suureneminen, (3) hyperkapniakynnyksen aleneminen, (4) hyperkapniaa korjaavien reaktioiden voimistuminen, (5) luustolihasbonuksen voimistuminen, (6) pallean väsymisen väheneminen, (7) aineenvaihdunnan nopeutuminen ja (8) hapenkulutuksen lisääntyminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kofeiinisitraatin kliinistä tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa kofeiinisitraattia verrattiin lumehoittoon 85 keskosella (raskausikä 28 – < 33 viikkoa), joilla oli keskosuuteen liittyviä hengityskatkoksia. Lapsille annettiin 20 mg/kg aloitusannos kofeiinisitraattia laskimoon. Tämän jälkeen heille annettiin ylläpitoannoksena 5 mg/kg kofeiinisitraattia vuorokaudessa joko laskimoon tai suun kautta (ruokintaletkulla) enintään 10–12 päivän ajan.

Tutkimussuunnitelmassa sallittiin avoimen kofeiinisitraattihoidon antaminen varahoitona, jos lapsen hengityskatkokset jatkuivat hallitsemattomina. Tällöin lapsille annettiin uusi 20 mg/kg aloitusannos kofeiinisitraattia hoitopäivän 1 jälkeen ja ennen hoitopäivää 8.

Kofeiinisitraattiryhmässä hengityskatkokset päivää oli enemmän (3,0 vrk, lumeryhmässä 1,2 vrk; $p = 0,005$), ja niiden lasten prosenttiosuus, joilla ei ollut lainkaan hengityskatkoksia ≥ 8 päivään, oli suurempi (22 % kofeiiniryhmässä ja 0 % lumeryhmässä).

Tuoreessa suuressa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa ($n = 2\,006$) tutkittiin kofeiinisitraattihoidon saaneiden keskosten lyhytaikais- ja pitkäaikaisvointia (18–21 kk). Kofeiinisitraattihoidon satunnaistetut lapset saivat 20 mg/kg aloitusannoksen laskimoon ja tämän jälkeen 5 mg/kg ylläpitoannoksia päivittäin. Jos hengityskatkoksia esiintyi edelleen, vuorokauden ylläpitoannosta voitiin suurentaa enintään 10 mg/kg kofeiinisitraattiannoksen suuruisiksi. Ylläpitoannoksia muutettiin viikoittain painon muutosten mukaisesti, ja ne voitiin antaa suun kautta, kun lapsi sietä täysin enteraalista ruokintaa. Kofeiinihoito pienensi bronkopulmonaarisen dysplasian esiintymistiheyttä [ristitulosuhde (95 % luottamusväli [lv]) 0,63 (0,52–0,76)] ja suurensi niiden lasten prosenttiosuutta, jotka jäivät eloon ilman neurologisen kehityksen häiriöitä [ristitulosuhde (95 % lv) 0,77 (0,64–0,93)]. Kuolemantapausten ja vammautumisen kohdalla kofeiinin vaikutuksen voimakkuus ja suunta vaihteli riippuen siitä, missä määrin lapset tarvitsivat ventilaatiotukea satunnaistamishetkellä. Ventilaatiotukea saaneet lapset hyötyivät nähtävästi enemmän hoidosta [ristitulosuhde (95 % lv) kuolemantapausten ja vammautumisen suhteen, ks. taulukko alla].

Kuolemantapaukset ja vammautuminen suhteessa ventilaatiotukeen tutkimukseenottohetkellä

Alaryhmät	Ristitulosuhde (95 % lv)
Ei tukea	1,32 (0,81–2,14)
Noninvasiivinen tuki	0,73 (0,52–1,03)
Intubaatioputki	0,73 (0,57–0,94)

5.2 Farmakokinetiikka

Kofeiinisitraatti hajoaa herkästi vesiliuoksessa. Sitraattiosa metaboloituu nopeasti, kun valmiste annetaan infuusiona tai suun kautta.

Imeytyminen

Kofeiinisitraatin sisältämä kofeiini alkaa vaikuttaa muutamien minuuttien kuluessa infuusion aloittamisesta. Kun vastasyntyneille keskosille annettiin suun kautta 10 mg/kg kofeiiniemästä, kofeiinin huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) vaihtelivat välillä 6–10 mg/l ja huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) keskiarvo taas välillä 30 min–2 h. Äidinmaidonkorvikkeen käyttö ruokinnassa ei vaikuta imeytymisprosenttiin, mutta saattaa pidentää t_{max} -aikaa.

Jakautuminen

Kofeiini jakautuu nopeasti aivoihin kofeiinisitraatin annon jälkeen. Likvorin kofeiinipitoisuudet ovat vastasyntyneillä keskosilla suurin piirtein samaa luokkaa kuin plasman lääkepitoisuudet. Jakautumistilavuuden (V_d) keskiarvo lapsilla (0,8–0,9 l/kg) on hieman suurempi kuin aikuisilla (0,6 l/kg). Lääkkeen sitoutumisesta vastasyntyneen tai imeväisen plasman proteiineihin ei ole tietoa. Aikuisilla lääkkeen sitoutumisprosentti plasman proteiineihin on ilmoitusten mukaan keskimäärin noin 36 %.

Kofeiini läpäisee tehokkaasti istukan ja kulkeutuu sikiön verenkiertoon sekä erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Kofeiinin metabolia vastasyntyneillä keskosilla on hyvin rajallista maksan entsyymijärjestelmän kehittymättömyyden vuoksi, ja valtaosa vaikuttavasta aineesta eliminoituu virtsaan. Maksan sytokromi P450 -järjestelmän 1A2-isoentsyymi (CYP1A2) osallistuu kofeiinin biotransformaatioon vanhemmilla henkilöillä.

Kofeiinin on ilmoitettu metaboloituvan teofylliiniksi vastasyntyneillä keskosilla ja teofylliinin vuorostaan kofeiiniksi. Teofylliinin annon jälkeen kofeiinipitoisuudet ovat noin 25 % teofylliinipitoisuuksista, ja noin 3–8 % annetusta kofeiinista metaboloituu todennäköisesti teofylliiniksi.

Eliminaatio

Pienillä lapsilla kofeiinin eliminaatio on selvästi hitaampaa kuin aikuisilla maksan ja/tai munuaisten toiminnan epäkypsyyden vuoksi. Vastasyntyneillä kofeiinin puhdistuma tapahtuu lähes täysin munuaisteitse. Kofeiinin keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ja virtsaan muuttumattomana erittyvän kofeiinin osuus (A_e) ovat pikkulapsilla käänteisesti yhteydessä lapsen raskausikään / äidin viimeisistä kuukautisista kuluneeseen aikaan. Vastasyntyneillä $t_{1/2}$ on noin 3–4 vrk ja A_e noin 86 % (6 vrk kuluessa). Kofeiinin metabolia muuttuu 9 kk ikään mennessä samankaltaiseksi kuin aikuisilla ($t_{1/2} = 5$ tuntia ja $A_e = 1$ %).

Kofeiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vastasyntyneillä, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Jos lapsella on merkittävä munuaisten vajaatoiminta, lääkkeen kumuloitumisriski suurenee, joten kofeiinin päivittäistä ylläpitoannosta tulee pienentää ja annokset tulee määrittää veren kofeiinipitoisuuksien perusteella. Keskosilla, joilla on kolestaattinen hepatiitti, kofeiinin eliminaation puoliintumisaika on todettu pitenevän ja plasman kofeiinipitoisuuksien suurenevan normaaliarvojen ylärajaa suuremmaksi. Tämä viittaa siihen, että annostuksessa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta näillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan kofeiinialtistuksen toksisuutta koskevien nonkliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa suureen vaaraan ihmisille. Suurilla annoksilla jyrksijöillä esiintyi kuitenkin kouristuksia. Hoitoannoksilla vastasyntyneiden rottien käyttäytymisessä esiintyi muutoksia, jotka johtuivat todennäköisimmin adenosinireseptorien ekspression voimistumisesta. Muutokset säilyivät aikuisikään asti. Tutkimuksissa todettiin, että kofeiinilla ei ole mutageenistä eikä onkogeneenistä vaikutusta. Eläimillä havaitulla teratogeenisuuspotentiaalilla ja lisääntymistoimintoihin kohdistuvilla vaikutuksilla ei ole merkitystä, kun valmistetta käytetään tässä käyttöaiheessa keskosilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä myöskään antaa laskimoon samanaikaisesti ja samalla infuusioletkulla muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Ampullin avaamisen jälkeen lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi.

Laimennetun liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25 °C lämpötilassa.

Jos lääkevalmisteen annossa käytetään infuusionestettä, lääke tulee mikrobiologiselta kannalta ajatellen käyttää heti, kun se on laimennettu aseptisesti.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I kirkkaasta lasista valmistettu 1 ml ampulli, koodattu 2 sinisellä ympyrällä. Pakkauksessa on 50 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkevalmisteen käsittelyssä tulee koko ajan noudattaa tarkoin aseptista tekniikkaa, sillä valmiste ei sisällä säilytysaineita.

Gencebok tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Ampullit tulee hävittää, jos liuoksessa on värimuutoksia tai näkyviä hiukkasia.

Gencebok voidaan joko antaa laimentamattomana tai laimentaa johonkin steriiliin infuusionesteeseen, esimerkiksi 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuokseen, 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-liuokseen tai 100 mg/ml (10 %) kalsiumglukonaattiliuokseen, heti ampullista vetämisen jälkeen.

Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Laimentamattomat ja laimennetut parenteraaliset liuokset tulee aina tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ampulliin jäänyt käyttämätön liuos tulee hävittää. Käyttämättä jäänyttä määrää ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1465/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.08.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite.

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR:it)**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet PSUR:ien toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvanhaltijan (MLH) on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee sopia kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa neonatologisille teho-osastoille esille pantavaksi sopivan kortin lopullisesta tekstistä. Kortissa on oltava seuraavat keskeiset seikat, ja se tulee toimittaa lääkevalmisteen markkinoille tulon yhteydessä kaikkiin neonatologisiin teho-osastoihin, joissa lääkevalmistetta todennäköisesti tullaan käyttämään:

- Gencebok on tarkoitettu primaaristen hengityskatkosten hoitoon
- Gencebok-hoito tulee antaa neonatologisella teho-osastolla, ja se tulee aloittaa ja toteuttaa vastasyntyneiden tehohoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa

- Tiedot aloitusannostuksesta ja ylläpitoannostuksesta ja siitä, että kofeiini saattaa kumuloitua vastasyntyneiden keskosten elimistöön pitkän puoliintumisaikansa vuoksi
- Kofeiiniemäksenä ilmaistu kofeiiniannos on puolet kofeiinisitraattina ilmaistusta kofeiiniannoksesta (10 mg kofeiinisitraattia vastaa 5 mg kofeiiniemästä), ja lääkemääräyksissä tulee ilmoittaa selkeästi, että potilaalle annetaan kofeiinisitraattia
- Gencebok sisältää 10 mg kofeiinisitraattia, joka vastaa 5 mg kofeiiniemästä, ja se tulisi antaa seuraavan annostustaulukon mukaisesti:

	Kofeiinisitraatti-annos (tilavuus)	Kofeiinisitraattiannos (mg/kg painokiloon nähden)	Antoreitti	Antotiheys
Aloituseros	2,0 ml/painokilo (kg)	20 mg/painokilo (kg)	Infuusiona laskimoon (30 minuutin kuluessa)	Kerran
Ylläpitoannos*	0,5 ml/painokilo (kg)	5 mg/painokilo (kg)	Infuusiona laskimoon (10 minuutin kuluessa) tai suun kautta	24 tunnin välein*

* Aloitetaan 24 tunnin kuluttua aloituseroksesta

- Lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi ampullin avaamisen jälkeen, ja ampulliin jäljelle jäänyt valmiste tulee hävittää
- Lähtötason pitoisuudet plasmassa tulee ehkä mitata suurentuneen toksisuusriskin vuoksi, jos
 - o vastasyntynyt on aiemmin saanut teofylliinihoitoa
 - o äiti on nauttinut suuria määriä kofeiinia ennen synnytystä tai imetyksen aikana
- Kofeiinia ja teofylliiniä ei saa käyttää samanaikaisesti
- Jos kofeiinia ja doksapraamia käytetään samanaikaisesti, potilaan vointia tulee seurata tarkoin
- Plasman kofeiinipitoisuuksien ylimääräinen seuranta ja annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen riskitilanteissa, esimerkiksi keskosilla, joilla on
 - o kolestaattinen hepatiitti
 - o merkitsevä munuaisten vajaatoiminta
 - o jokin kouristuskohtauksia aiheuttava tila
 - o sydäntauti
 - o ikää alle 28 raskausviikkoa ja/tai painoa alle 1 000 g, etenkin, jos lapsi saa parenteraalista ravitsemusta
 - o samanaikaisesti käytössä lääkevalmisteita, joiden tiedetään vaikuttavan kofeiini-metaboliaan
- Vastasyntyneillä, joilla on entuudestaan sydäntauti, saattaa esiintyä sydäntoiminnan häiriöitä (mm. rytmihäiriöitä)
- Kaikista haittavaikutusepäilyistä tulee ilmoittaa kansallisten raportointivaatimusten mukaisesti
- Lisää <Gennisium Pharman paikallinen nimi ja osoite> tulee ilmoittaa etenkin, jos potilaalla esiintyy kouristuksia, kouristuskohtauksia, nekrotisoivaa enterokoliittia, kofeiinivieroituksen merkkejä tai oireita, lääketieteellisesti poikkeavaa painonnousun hidastumista tai yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ja niiden epäillään liittyvän kofeiinisitraatin käyttöön.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gencebok 10 mg/ml infuusioneste, liuos
Kofeiinisitraatti
(vastaa 5 mg/ml kofeiinia)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 1 ml ampulli sisältää 10 mg kofeiinisitraattia (vastaa 5 mg kofeiiniemästä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
50 ampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon
Suun kautta
Vain yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen tai laimentamisen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1465/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Perustelut pistekirjoituksen poisjättämiseksi hyväksytyt.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gencebok 10 mg/ml infuusioneste
Kofeiinisitraatti
(vastaa 5 mg/ml kofeiiniemästä)
Laskimoon/suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 mg/1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Gencebok 10 mg/ml infuusioneste, liuos kofiinisitraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen lääkkeen käyttöä, sillä se sisältää vastasyntyneelle lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on mitä tahansa kysymyksiä, käänny vauvan lääkärin puoleen.
- Jos vastasyntyneelle lapsellesi tulee haittavaikutuksia, käänny vauvan lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Gencebok on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin vauvallesi annetaan Gencebokia
3. Miten Gencebokia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Gencebokin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Gencebok on ja mihin sitä käytetään

Gencebok sisältää vaikuttavana aineena kofiinisitraattia, joka on keskushermoston toimintaa kiihdyttävä lääke, joka kuuluu metyyliksantiinien lääkeryhmään.

Gencebokia käytetään keskosten hengityskatkosten hoitoon (ennenaikaisten vastasyntyneiden primaarisen apnean hoitoon).

Nämä keskosvauvan lyhyet hengityspysähdykset johtuvat siitä, ettei vauvan hengityskeskus ole täysin kehittynyt.

Tämän lääkkeen on osoitettu vähentävän vastasyntyneiden keskosten hengityskatkoksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin vauvallesi annetaan Gencebokia

Älä käytä Gencebokia

- jos vastasyntynyt on allerginen kofiinisitraatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele vastasyntyneen vauvasi lääkärin kanssa ennen kuin vauvalle annetaan Gencebokia.

Ennen kuin keskosen hengityskatkoksia aletaan hoitaa Gencebokilla, vauvan lääkärin tulee sulkea pois hengityskatkosten muut mahdolliset syyt tai hoitaa ne asianmukaiseen tapaan.

Gencebokin käytössä on noudatettava varovaisuutta. Kerro vauvan lääkärille:

- jos vastasyntyneellä on kouristuskohtauksia
- jos vastasyntyneellä on jokin sydänsairaus
- jos vastasyntyneellä on munuais- tai maksavaivoja
- jos vastasyntynyt oksentelee usein
- jos vastasyntynyt virtsaa tavallista enemmän
- jos vastasyntyneen paino ei kehity normaalisti tai hän ei syö normaalisti
- jos vastasyntyneen äiti käytti kofeiinia ennen synnytystä

Muut lääkevalmisteet ja Gencebok

Kerro vastasyntyneen vauvasi lääkärille, jos vauva parhaillaan saa tai on äskettäin saanut tai saattaa saada muita lääkkeitä.

Kerro vastasyntyneen vauvasi lääkärille, jos vauva on aiemmin saanut teofylliinihoitoa.

Seuraavia lääkkeitä ei saa käyttää Gencebok-hoidon aikana keskustelematta vauvan lääkärin kanssa.

Vauvan lääkärin tulee ehkä muuttaa annosta tai vaihtaa jokin lääke toiseen.

- teofylliini (hengitysvaikeuksien hoitoon)
- doksapraami (hengitysvaikeuksien hoitoon)
- simetidiini (mahavaivojen hoitoon)
- ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon)
- fenobarbitaali (epilepsian hoitoon)
- fenytoiini (epilepsian hoitoon)

Tämän lääkkeen käyttö voi suurentaa lapsen riskiä sairastua vakavaan suolistosairauteen, jonka yhteydessä ulosteet ovat verisiä (nekrotisoiva suolitulehdus), jos lääkettä käytetään yhdessä mahavaivojen hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (esim. mahahapon eritystä vähentävien H₂-salpaajien tai protonipumpun estäjien) kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos äiti imettää vastasyntynyttä Gencebok-hoidon aikana, hänen ei pidä juoda kahvia eikä käyttää muita tuotteita, joissa on paljon kofeiinia, koska kofeiini erittyy äidinmaitoon.

Gencebok sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Gencebokia käytetään

Gencebokia tulee käyttää vain vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä, jossa on asianmukaiset tilat potilaiden seurantaan ja valvontaan. Hoito tulee aloittaa kokemusta vastasyntyneiden tehohoidosta omaavan lääkärin valvonnassa.

Annos

Vauvan lääkäri määrää oikean Gencebok-annoksen lapsen painon perusteella.

Aloituserä on 20 mg/kg (vastaa 2 millilitraa/kg).

Ylläpitoannos on 5 mg/kg (vastaa 0,5 millilitraa/kg) 24 tunnin välein.

Antoreitti ja antotapa

Gencebokia annetaan kontrolloituna infuusiona eli ns. tiputuksena laskimoon joko infuusiopumpulla tai jollakin muulla infuusiolaitteella, jossa on laskuri.

Jotkin annokset (ylläpitoannokset) annetaan ehkä suun kautta.

Vauvan lääkärin tulee ehkä tarkistaa vauvan veren kofeiinipitoisuus verikokeilla säännöllisin välein koko hoidon ajan haittavaikutusten välttämiseksi.

Hoidon kesto

Vauvan lääkäri päättää, kuinka kauan lapsen Gencebok-hoitoa jatketaan.

Vauvan lääkäri lopettaa hoidon, kun vauvalla ei ole ollut hengityskatkoksia 5–7 päivään.

Jos vastasyntynyt saa enemmän Gencebokia kuin pitäisi

Jos vastasyntynyt saa liikaa kofeiinisitraattia, hänellä voi esiintyä seuraavia oireita: kuume, hengityksen nopeutuminen, hermostuneisuus, lihasten vapina, oksentelu, verensokeriarvojen tai veren virtsa-ainepitoisuuden suureneminen, veren kaliumpitoisuuden tai tiettyjen verisolujen (leukosyyttien) määrän pieneneminen ja kouristuskohtaukset. Tässä tapauksessa Gencebok-hoito tulee lopettaa heti ja vauvan lääkärin tulee hoitaa yliannoksen oireita.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny vauvan lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi kuitenkin olla vaikea erottaa keskosilla usein esiintyvistä komplikaatioista ja itse sairauden komplikaatioista.

Vastasyntyneellä voi esiintyä Gencebok-hoidon aikana joitakin seuraavista oireista:

Vakavat haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden yleisyyden arviointiin saatavissa oleva tieto ei riitä

- vakava suolistosairaus, jonka yhteydessä ulosteet ovat verisiä (nekrotisoiva suolitulehdus)

Vauvan lääkäri voi yleisen kliinisen arvion perusteella pitää myös seuraavia muita haittavaikutuksia vakavina.

Muut haittavaikutukset

Yleisesti raportoidut haittavaikutukset (enintään yhdellä kymmenestä)

- infuusiokohdan paikalliset tulehdusreaktiot
- sydänoireet, kuten sykkeen nopeutuminen (takykardia)
- muutokset veren tai seerumin sokeriarvoissa (hyperglykemia)

Melko harvoin raportoidut haittavaikutukset (enintään yhdellä sadasta)

- keskushermoston stimuloituminen, kuten kouristukset
- sydänoireet, kuten epäsäännöllinen syke (rytmihäiriöt)

Harvoin raportoidut haittavaikutukset (enintään yhdellä tuhannesta)

- allergiset reaktiot

Haittavaikutukset, joiden yleisyyden arviointiin saatavissa oleva tieto ei riitä

- verenmyrkytys (sepsis)
- veren tai seerumin sokeriarvojen muutokset (hypoglykemia), hidas kasvu, huono ravinnonsieto
- keskushermoston toiminnan kiihtymisestä johtuvat oireet kuten ärtyneisyys, hermostuneisuus ja levottomuus, aivovamma
- kuurous
- mahansisällön nousu ruokatorveen, mahansisällön joutuminen tavallista useammin hengitysteihin
- virtsamäärän suureneminen ja tiettyjen aineiden (natriumin ja kalsiumin) määrän suureneminen virtsassa
- veriarvojen muutokset (hemoglobiinin määrän pieneneminen pitkäkestoisen hoidon jälkeen ja kilpirauhashormonin määrän pieneneminen hoidon alussa)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Gencebokin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Kaikki parenteraalisia liuoksia sisältävät ampullit on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen antoa. Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Gencebok sisältää

Vaikuttava aine on kofeiinisitraatti.

Yhdessä millilitrassa on 10 mg kofeiinisitraattia (vastaa 5 mg/ml kofeiinia).

Yhdessä 1 ml ampullissa on 10 mg kofeiinisitraattia (vastaa 5 mg kofeiinia).

Muut aineet ovat sitruunahappo, natriumsitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Gencebok-lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Gencebok on infuusioliuos.

Gencebok on kirkasta, väritöntä nestettä lasiampulleissa, jotka on koodattu 2 sinisellä ympyrällä.

Yhdessä pakkauksessa on 50 ampullia.

Myyntiluvan haltija

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - France

Valmistaja (erän vapauttaja)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

France

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

France

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Lietuva

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu

България

Gennisium Pharma

Тел.: +33 9 70 19 79 90

Luxembourg/Luxemburg

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Nordic Prime ApS
Sími: +45 75 15 13 40

info@gennisium.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Euromedex
Tel: 0745.038.006
medinfo_romania@euromedex.com

Slovenija

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

Slovenská republika

Gennisium Pharma
Tel: +33 9 70 19 79 90

info@nordicprime.dk

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

info@gennisium.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tietolähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tarkemmat tiedot, ks. oheinen Gencebok-valmisteyhteenveto.