

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gencebok 10 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 10 mg kofeincitrata (što odgovara 5 mg kofeina).

Jedna ampula od 1 ml sadrži 10 mg kofeincitrata (što odgovara 5 mg kofeina).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna, vodena otopina s pH 4,8 i osmolalnosti od 65 do 95 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje primarne apneje nedonešene novorođenčadi (nedonoščadi).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje kofeincitratom treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi. Liječenje se smije provoditi samo u jedinici neonatalne intenzivne skrbi u kojoj je dostupna prikladna oprema za nadzor i praćenje bolesnika.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja u prethodno neliječene novorođenčadi je udarna doza od 20 mg kofeincitrata po kilogramu tjelesne težine primijenjena sporom intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta pomoću infuzijske pumpe za štrcaljku ili drugog infuzijskog sustava s mjernom napravom. Nakon razdoblja od 24 sata mogu se primjenjivati doze održavanja od 5 mg po kg tjelesne težine sporom intravenskom infuzijom u trajanju od 10 minuta svaka 24 sata. Drugi je način da se doze održavanja od 5 mg po kg tjelesne težine primjenjuju peroralno, npr. kroz nazogastričnu sondu, svaka 24 sata.

Preporučene udarne doze i doze održavanja kofeincitrata prikazane su u sljedećoj tablici koja objašnjava odnos između ubrizganih volumena i primijenjenih doza izraženih u obliku kofeincitrata. Doza kofeina izražena u obliku baze iznosi polovicu doze izražene u obliku kofeincitrata (10 mg kofeincitrata ekvivalentno je 5 mg kofeina u obliku baze).

	Doza kofeincitrata (volumen)	Doza kofeincitrata (mg/kg tjelesne težine)	Put primjene	Učestalost primjene
Udarne doza	2,0 ml/kg tjelesne težine	20 mg/kg tjelesne težine	intravenska infuzija (tijekom 30 minuta)	jedanput
Doza održavanja*	0,5 ml/kg tjelesne težine	5 mg/kg tjelesne težine	intravenska infuzija (tijekom 10 minuta) ili peroralna primjena	svaka 24 sata*

* Počinje 24 sata nakon udarne doze.

U nedonoščadi s nedostatnim kliničkim odgovorom na preporučenu udarnu dozu može se nakon 24 sata dati druga udarna doza od najviše 10-20 mg/kg.

U slučaju nedostatnog odgovora može se razmotriti primjena više doze održavanja od 10 mg/kg tjelesne težine, s tim da pritom treba uzeti u obzir nakupljanje kofeina zbog dugog poluvijeka u nedonoščadi i progresivno povećanje sposobnosti metaboliziranja kofeina povezano s gestacijskom dobi (vidjeti dio 5.2). Potrebno je pratiti razine kofeina u plazmi, kada je to klinički indicirano. Ako nedonoščad ne odgovori prikladno na drugu udarnu dozu ili dozu održavanja od 10 mg/kg na dan, možda će biti potrebno ponovno razmotriti dijagnozu apneje u nedonoščadi (vidjeti dio 4.4).

Prilagođavanje doze i praćenje

Možda će biti potrebno povremeno određivati koncentracije kofeina u plazmi tijekom cijelog trajanja liječenja, u slučaju nepotpunog kliničkog odgovora ili znakova toksičnosti.

Uz to, možda će biti potrebna prilagodba doze sukladno medicinskoj procjeni nakon rutinskog određivanja koncentracije kofeina u plazmi u rizičnim situacijama kao što su:

- vrlo nezrela nedonoščad (gestacijske dobi < 28 tjedna i/ili tjelesne težine < 1000 g), osobito kada prima parenteralnu prehranu
- novorođenčad s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)
- novorođenčad s konvulzijskim poremećajima
- novorođenčad s poznatom ili klinički značajnom srčanom bolešću
- novorođenčad koja istodobno prima lijekove za koje je poznato da utječu na metabolizam kofeina (vidjeti dio 4.5)
- novorođenčad čije majke konzumiraju kofein u razdoblju dojenja djeteta.

Savjetuje se izmjeriti početne koncentracije kofeina u:

- novorođenčadi čije su majke unijele u organizam velike količine kofeina prije porođaja (vidjeti dio 4.4)
- novorođenčadi koja su prethodno bila liječena teofilinom, koji se metabolizira do kofeina.

Poluvijek kofeina je produljen u nedonoščadi i postoji mogućnost njegova nakupljanja, zbog čega može biti nužno nadzirati nedonoščad koja se liječi dulje vrijeme (vidjeti dio 5.2).

U slučaju terapijskog neuspjeha uzorke krvi za određivanje kofeina treba uzeti neposredno prije sljedeće doze, a kada se sumnja na toksičnost 2 do 4 sata nakon prethodne doze.

Iako u literaturi nije utvrđen terapijski raspon koncentracije kofeina u plazmi, u ispitivanjima su se razine kofeina povezane s kliničkom koristi kretale u rasponu od 8 do 30 mg/l i obično nije bilo nedoumica u pogledu sigurnosti kod razina nižih od 50 mg/l.

Trajanje liječenja

Optimalno trajanje liječenja nije ustanovljeno. U najnovijem velikom multicentričnom ispitivanju u nedonoščadi zabilježen je medijan vremena trajanja liječenja od 37 dana.

U kliničkoj praksi, liječenje obično traje sve dok nedonoščeta ne dosegne gestacijsku dob od 37 tjedana, do koje apneja nedonoščeta obično spontano nestaje. Međutim, ta granica u pojedinim slučajevima može biti i promijenjena sukladno kliničkoj procjeni, ovisno o odgovoru na liječenje, upornom ponavljanju epizoda apneje unatoč liječenju ili drugim kliničkim razlozima. Preporučuje se prekinuti primjenu kofeincitrata kad bolesnik tijekom 5-7 dana nema značajniji napad apneje.

Ako bolesnik ima rekurentnu apneju, može se ponovno započeti s primjenom kofeincitrata u dozi održavanja ili polovicom udarne doze, ovisno o vremenskom razdoblju od prestanka primjene kofeincitrata do ponovne pojave apneje.

Zbog spore eliminacije kofeina u ove populacije bolesnika, nije potrebno postupno smanjivati dozu da bi se prekinulo liječenje.

Budući da postoji rizik od ponavljanja apneja nakon prestanka liječenja kofeincitratom, bolesnike treba nastaviti pratiti još približno tjedan dana.

Oštećenje jetre i bubrega

Iskustvo s primjenom u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre je ograničeno. U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, učestalost nuspojava u malog broja vrlo nezrele nedonoščadi s oštećenjem bubrega/jetre činila se višom nego u nedonoščadi bez oštećenja organa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

U slučaju kada je prisutno oštećenje funkcije bubrega postoji povećana mogućnost njegova nakupljanja. Dnevna doza održavanja kofeincitrata treba biti smanjena, a u određivanju veličine doze potrebno se voditi mjerenjima kofeina u plazmi.

U vrlo nezrele nedonoščadi, klirens kofeina ne ovisi o funkciji jetre. Metabolizam kofeina u jetri progresivno se razvija u tjednima nakon rođenja i kod starije novorođenčadi, bolest jetre može ukazati na potrebu praćenja razine kofeina u plazmi i zahtijevati prilagodbu doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Kofeincitrat se može primijeniti intravenskom infuzijom i peroralnim putem. Lijek se ne smije primijeniti intramuskularnom, supkutanom, intratekalnom ili intraperitonealnom injekcijom.

Kada se kofeincitrat daje intravenski, primjenjuje se samo kontroliranom intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe za štrcaljku ili drugog infuzijskog sustava s mjernom napravom.

Kofeincitrat se može primijeniti bez razrjeđivanja ili razrijeđen sterilnom otopinom za infuziju, kao što je 5 %-tna otopina glukoze (50 mg/ml), 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 10 %-tna otopina kalcijevog glukonata (100 mg/ml) neposredno nakon izvlačenja iz ampule (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Apneja

Dijagnoza apneje nedonoščeta postavlja se isključivanjem drugih uzroka. Prije početka liječenja kofeincitratom potrebno je isključiti druge uzroke apneje (npr., poremećaji središnjeg živčanog sustava, primarna bolest pluća, anemija, sepsa, metabolički poremećaji, kardiovaskularne abnormalnosti ili opstruktivna apneja) ili ih pravilno liječiti. Izostanak odgovora na liječenje kofeinom (ako je potrebno, potvrđuje se mjerenjem razine u plazmi) može biti pokazatelj drugog uzroka apneje.

Konsumacija kofeina

U novorođenčadi majki koje su konzumirale velike količine kofeina prije porođaja treba izmjeriti početne koncentracije kofeina u plazmi prije početka liječenja kofeincitratom, zato što kofein lako prolazi kroz posteljicu i ulazi u fetalni krvotok (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Majke koje doje svoju novorođenčad liječenu kofeincitratom ne smiju konzumirati hranu i pića koja sadrže kofein ili lijekove koji sadrže kofein (vidjeti dio 4.6), jer se kofein izlučuje u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.2).

Teofilin

U novorođenčadi prethodno liječene teofilinom, prije početka liječenja kofeincitratom treba izmjeriti početne koncentracije kofeina u plazmi zato što se teofilin u nedonoščadi metabolizira u kofein.

Konvulzije

Kofein je stimulans središnjeg živčanog sustava pa su zabilježeni napadaji u slučajevima predoziranja kofeinom. Nužan je krajnji oprez ako se kofeincitrat primjenjuje u novorođenčadi s konvulzijskim poremećajima.

Kardiovaskularne reakcije

U objavljenim ispitivanjima pokazano je da kofein povećava frekvenciju srca, minutni volumen lijevog ventrikula i udarni volumen. Stoga se kofeincitrat mora primjenjivati s oprezom u novorođenčadi s poznatom kardiovaskularnom bolešću. Postoje dokazi da kofein uzrokuje tahiaritmije u osjetljivih pojedinaca. U novorođenčadi je to obično jednostavna sinusna tahikardija. Ako su prije rođenja djeteta prisutni neobični poremećaji ritma na kardiogramu (CTG-u), kofeincitrat treba primijeniti s oprezom.

Oštećenje bubrega i jetre

Kofeincitrat treba primjenjivati s oprezom u nedonoščadi s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre. U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, učestalost nuspojava u malog broja vrlo nezrele nedonoščadi s oštećenjem bubrega/jetre činila se višom nego u nedonoščadi bez oštećenja organa (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Doze treba prilagoditi sukladno praćenju koncentracije kofeina u plazmi kako bi se izbjegla toksičnost u ove populacije.

Nekrotizirajući enterokolitis

Nekrotizirajući enterokolitis česti je uzrok pobola i smrtnosti u nedonoščadi. Zabilježeni su slučajevi moguće povezanosti primjene metilksantina s razvojem nekrotizirajućeg enterokolitisa. Međutim, uzročno-posljedična veza između primjene kofeina ili drugih metilksantina i nekrotizirajućeg enterokolitisa nije ustanovljena. Što se tiče sve nedonoščadi, onu liječenu kofeincitratom treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa (vidjeti dio 4.8).

Kofeincitrat treba primjenjivati s oprezom u novorođenčadi koja boluje od gastroezofagealnog refluksa, jer liječenje može pogoršati ovu bolest.

Kofeincitrat uzrokuje opće pojačanje metabolizma, koje može rezultirati većim energetske i nutritivnim potrebama tijekom terapije.

Možda će biti potrebno korigirati poremećaj tekućine i elektrolita zbog diureze i gubitka elektrolita izazvanih kofeincitratom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U nedonoščadi dolazi do interkonverzije kofeina i teofilina. Ove djelatne tvari ne smiju se istodobno primjenjivati.

Citokrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni je enzim uključen u metabolizam kofeina u ljudi. Stoga kofein može ulaziti u interakcije s djelatnim tvarima koje su supstrati CYP1A2, inhibiraju CYP1A2 ili induciraju CYP1A2. Međutim, metabolizam kofeina u nedonoščadi je ograničen zbog nezrelosti enzimskog sustava jetre.

Iako je premalo podataka o interakcijama kofeina s drugim djelatnim tvarima u nedonoščadi, kod istodobne primjene djelatnih tvari za koje je zabilježeno da smanjuju uklanjanje kofeina u odraslih (npr. cimetidin i ketokonazol) mogu biti potrebne niže doze kofeincitrata, a više doze kofeincitrata mogu biti potrebne nakon istodobne primjene djelatnih tvari koje povećavaju uklanjanje kofeina (npr. fenobarbital i fenitoin). U slučajevima kada se sumnja na mogućnost interakcije potrebno je mjeriti koncentracije kofeina u plazmi.

Kako je pretjerano umnožavanje bakterija u crijevu povezano s razvojem nekrotizirajućeg enterokolitisa, istodobna primjena kofeincitrata s lijekovima koji potiskuju lučenje želučane kiseline (antihistaminski blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe) može, teoretski, povisiti rizik od nekrotizirajućeg enterokolitisa (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Istodobna primjena kofeina i doksaprama može pojačati njihov stimulacijski učinak na kardiorespiratorni i središnji živčani sustav. Ako je indicirana istovremena primjena, srčani ritam i krvni tlak moraju se pažljivo nadzirati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima na životinjama, kofein je u visokim dozama pokazao embriotoksične i teratogene učinke. S obzirom na kratkotrajnu primjenu u populacije nedonoščadi, ti učinci nisu važni (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Kofein se izlučuje u majčino mlijeko, dobro prolazi posteljicu i ulazi u fetalni krvotok (vidjeti dio 5.2). Majke koje doje novorođenčad liječenu kofeincitratom ne smiju konzumirati hranu, pića i lijekove koji sadrže kofein.

U novorođenčadi majki koje su uzimale velike količine kofeina prije porođaja potrebno je izmjeriti koncentracije kofeina u plazmi prije početka liječenja kofeincitratom (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Učinci na reproduktivnost uočeni kod životinja nisu relevantni za njegovu indikaciju u nedonoščadi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Vjerojatne nuspojave kofeincitrata mogu se predvidjeti na temelju poznavanja farmakologije i toksikologije kofeina i drugih metilksantina. Opisani učinci uključuju stimulaciju središnjeg živčanog sustava (SZS) kao što su konvulzije, razdražljivost, nemir i nervoza, učinke na srce poput tahikardije, aritmije, hipertenzije i povećanog udarnog volumena, poremećaje metabolizma i prehrane kao što je hiperglikemija. Ovi učinci ovisni su o dozi i zbog njih može biti potrebno mjeriti razine kofeina u plazmi i sniziti dozu.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u kratkotrajno i dugotrajno objavljenom literaturi te dobivene iz ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje mogu biti povezane s kofeincitratom navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i standardnim izrazima (MedDRA).

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	sepsa	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija preosjetljivosti	rijetko
Poremećaji metabolizma i	hiperglikemija	često

prehrane	hipoglikemija, izostanak napredovanja, intolerancija na hranu	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	konvulzije	manje često
	razdražljivost, nervoza, nemir oštećenje mozga	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	nepoznato
Srčani poremećaji	tahikardija	često
	aritmija	manje često
	povećan minutni volumen i povećan udarni volumen	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	regurgitacija, povećani želučani aspirat, nekrotizirajući enterokolitis	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	flebitis na mjestu primjene infuzije, upala na mjestu primjene infuzije	često
Pretrage	povećana količina proizvedene mokraće, povišeni natrij i kalcij u mokraći, sniženi hemoglobin, sniženi tiroksin	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Nekrotizirajući enterokolitis česti je uzrok pobola i smrtnosti u nedonoščadi. Zabilježena je moguća povezanost između primjene metilksantina i razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa. Međutim, uzročno-posljedična veza između primjene kofeina i drugih metilksantina i nekrotizirajućeg enterokolitisa nije ustanovljena.

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju kofeincitrata u 85-ero nedonoščadi (vidjeti dio 5.1), nekrotizirajući enterokolitis bio je dijagnosticiran u slijepoj fazi ispitivanja u dvoje nedonoščadi liječene djelatnom tvari i jednog nedonoščeta koje je primalo placebo te u troje nedonoščadi koje je primalo kofein tijekom otvorene faze ispitivanja. Troje nedonoščadi koje je razvilo nekrotizirajući enterokolitis tijekom ispitivanja je umrlo. Veliko multicentrično ispitivanje (n=2006) koje je istraživalo dugotrajni ishod u nedonoščadi liječene kofeincitratom (vidjeti dio 5.1) nije pokazalo povećanu učestalost nekrotizirajućeg enterokolitisa u skupini koja je primala kofein u usporedbi s placebom. Što se tiče sve nedonoščadi, onu liječenu kofeincitratom potrebno je pažljivo nadzirati zbog mogućnosti razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa (vidjeti dio 4.4).

Primijećeni su oštećenje mozga, konvulzije i gluhoća, ali bili su češći u placebo skupini.

Kofein može potisnuti sintezu eritropoetina i tako smanjiti koncentraciju hemoglobina kod dugotrajnijeg liječenja.

Prolazno sniženje tiroksina (T4) zabilježeno je u nedonoščadi na početku terapije, ali nije se zadržalo kod dugotrajnije terapije.

Dostupni dokazi ne pokazuju da postoje ikakve dugotrajne nuspojave terapije kofeinom u nedonoščadi u pogledu ishoda neurološkog razvoja, izostanka napredovanja ili učinaka na kardiovaskularni, probavni ili endokrini sustav. Čini se da kofein ne pogoršava cerebralnu hipoksiju niti pogoršava ikakvo posljedično oštećenje, iako se ta mogućnost ne može isključiti.

Druge posebne populacije

U ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kod 506 nedonoščadi liječene kofeincitratom, podatci o sigurnosti primjene prikupljeni su u 31 vrlo nezrelog nedonoščeta s oštećenjem bubrega/jetre. Činilo se da su nuspojave češće u ove podskupine s oštećenjem organa nego u druge promatrane nedonoščadi bez oštećenja organa. Najčešće su bili prijavljeni srčani poremećaji (tahikardija, uključujući jedan slučaj aritmije).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Raspon objavljenih razina kofeina u plazmi nakon predoziranja bio je približno 50 mg/l do 350 mg/l.

Simptomi

Znakovi i simptomi zabilježeni u literaturi nakon predoziranja kofeinom u nedonoščadi uključuju hiperglikemiju, hipokalemiju, fini tremor ruku i nogu, nemir, hipertoniju, opistotonus, toničko-kloničke kretnje, napadaje, tahipneju, tahikardiju, povraćanje, nadraženost želuca, gastrointestinalno krvarenje, pireksiju, nervozu, povišenu ureju u krvi i povećan broj bijelih krvnih stanica, nevoljne pokrete čeljusti i usnica. Zabilježen je jedan slučaj predoziranja kofeinom kompliciran razvojem intraventrikularnog krvarenja i dugotrajnih neuroloških posljedica. Nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj povezan s predoziranjem kofeinom u nedonoščadi.

Zbrinjavanje

Predoziranje kofeinom prvenstveno se liječi simptomatski i potpornim mjerama. Potrebno je pratiti koncentracije kalija i glukoze u plazmi i korigirati hipokalemiju i hiperglikemiju. Pokazalo se da se koncentracije kofeina u plazmi smanjuju nakon zamjenske transfuzije. Konvulzije se mogu liječiti intravenskom primjenom antikonvulziva (diazepama ili barbiturata kao što je pentobarbital natrij ili fenobarbital).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, derivati ksantina. ATK oznaka: N06BC01

Mehanizam djelovanja

Kofein je strukturno sličan metilksantinima teofilinu i teobrominu.

Većina njegovih učinaka pripisuje se antagonističkom djelovanju na adenozične receptore, podvrstu A₁ i podvrstu A_{2A}, kakvo se pokazalo u testovima vezanja na receptor i opaženo je pri koncentracijama kakve se postižu kod terapijske primjene u ovoj indikaciji.

Farmakodinamički učinci

Glavno djelovanje kofeina jest da je on stimulans središnjeg živčanog sustava. Na tome se temelji učinak kofeina u apneji nedonoščeta, za koji se predlaže nekoliko mehanizama djelovanja uključujući: (1) stimulaciju respiratornog centra, (2) povišenu minutnu ventilaciju, (3) sniženi prag za hiperkapniju, (4) pojačan odgovor na hiperkapniju, (5) povišen tonus skeletnih mišića, (6) smanjen umor dijafragme, (7) povećana brzina metabolizma i (8) povećana potrošnja kisika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost kofeincitrata ocijenila se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju u kojem se kofeincitrat uspoređivao s placebom u 85-ero nedonoščadi (gestacijska dob 28 do <33 tjedna) s apnejom nedonoščeta. Dojenčad je intravenski primila udarnu dozu od 20 mg/kg kofeincitrata. Dnevna doza održavanja od 5 mg/kg kofeincitrata potom se primjenjivala ili

intravenski ili peroralno (želučanom sondom) tijekom najviše 10-12 dana. Plan ispitivanja dopuštao je da nedonoščad bude “spašena” otvorenim tipom liječenja kofeincitratom ako se apneja nije mogla staviti pod kontrolu. U tom slučaju, nedonoščad bi primila drugu udarnu dozu od 20 mg/kg kofeincitrata nakon 1. dana liječenja i prije 8. dana liječenja.

Bilo je više dana bez apneje uz liječenje kofeincitratom (3,0 dana nasuprot 1,2 dana uz placebo; $p=0,005$); također, postotak bolesnika bez apneje bio je viši tijekom ≥ 8 dana (kofein 22 % nasuprot placebo 0 %).

Nedavno veliko, placebo kontrolirano multicentrično ispitivanje ($n=2006$), provjeravalo je kratkotrajne i dugotrajne (18-21 mjeseci) ishode u nedonoščadi liječene kofeincitratom. Nedonoščad randomizirana u skupinu koja je primala kofeincitrat dobila je intravenski udarnu dozu od 20 mg/kg, nakon čega je nastavila primati dozu održavanja od 5 mg/kg. Ako su apneje i dalje uporno trajale, dnevna doza održavanja mogla se povisiti do najviše 10 mg/kg kofeincitrata. Doze održavanja prilagođivale su se svakog tjedna sukladno promjeni tjelesne težine i mogle su se davati peroralno nakon što bi nedonošče počelo potpuno podnositi enteralnu prehranu. Terapija kofeinom smanjila je stopu bronhopulmonalne displazije [omjer izgleda (95 % CI) 0,63 (0,52 do 0,76)] i poboljšala stopu preživljenja bez neurorazvojnog invaliditeta [omjer izgleda (95 % CI) 0,77 (0,64 do 0,93)]. Veličina i smjer učinka kofeina na smrt i invaliditet razlikovao se ovisno o stupnju respiratorne potpore koja je nedonoščadi bila potrebna u trenutku randomizacije, ukazujući na veću korist za nedonoščad na respiratornoj potpori [omjer izgleda (95 % CI) za smrt i invaliditet, vidjeti tablicu niže].

Smrt ili invaliditet prema podskupinama respiratorne potpore na ulasku u ispitivanje

Podskupine	Omjer izgleda (95 % CI)
Bez potpore	1,32 (0,81 do 2,14)
Neinvazivna potpora	0,73 (0,52 do 1,03)
Endotrahealni tubus	0,73 (0,57 do 0,94)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kofeincitrat se brzo otapa u vodenoj otopini. Citratni dio brzo se metabolizira nakon infuzije ili gutanja.

Apsorpcija

Kofein iz kofeincitrata počinje djelovati unutar nekoliko minuta nakon početka infuzije. Nakon peroralne primjene 10 mg kofeina u obliku baze /kg tjelesne težine u nedonoščadi, raspon vršnih koncentracija kofeina u plazmi (C_{max}) bio je između 6 i 10 mg/l, a prosječno vrijeme do postizanja vršne koncentracije (t_{max}) kretalo se u rasponu od 30 min do 2 h. Prehrana formulom ne utječe na opseg apsorpcije, ali t_{max} može biti produljen.

Distribucija

Nakon primjene kofeincitrata, kofein se brzo raspodjeljuje u mozak. Koncentracije kofeina u cerebrospinalnom likvoru nedonoščadi približava se razinama u plazmi. Prosječni volumen distribucije (V_d) kofeina u nedonoščadi (0,8-0,9 l/kg) nešto je veći nego u odraslih (0,6 l/kg). Podatci o vezanju za proteine plazme nisu dostupni za novorođenčad i dojenčad. U odraslih je zabilježeno da je prosječno vezanje za proteine plazme *in vitro* približno 36 %.

Kofein brzo prolazi posteljicu, ulazi u fetalni krvotok i izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Metabolizam kofeina u nedonoščadi vrlo je ograničen zbog nezrelosti enzimskog sustava jetre pa se većina djelatnih tvari uklanja mokraćom. U biotransformaciji kofeina u starijih osoba sudjeluje jetreni citokrom P450 1A2 (CYP1A2).

U nedonoščadi je zabilježena interkonverzija kofeina i teofilina; razine kofeina iznose približno 25 % razine teofilina nakon primjene teofilina te se očekuje da će se približno 3-8 % primijenjenog kofeina konvertirati u teofilin.

Eliminacija

U mlađe dojenčadi, eliminacija kofeina puno je sporija nego u odraslih zbog nezrele funkcije jetre i/ili bubrega. U novorođenčadi se klirens kofeina odvija gotovo potpuno izlučivanjem putem bubrega. Prosječni poluvijek ($t_{1/2}$) i udio izlučenog neizmijenjenog kofeina u mokraći (A_e) u dojenčadi obrnuto su povezani s gestacijskom/postmenstrualnom dobi. U novorođenčadi je $t_{1/2}$ približno 3-4 dana, a A_e je približno 86 % (unutar 6 dana). Do dobi od 9 mjeseci, metabolizam kofeina približava se onom opaženom u odraslih ($t_{1/2} = 5$ sati i $A_e = 1$ %).

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike kofeina u novorođenčadi s insuficijencijom jetre ili bubrega.

Ako je prisutno značajno oštećenje funkcije bubrega, a uzimajući u obzir povećanu mogućnost nakupljanja, potrebna je snižena dnevna doza održavanja kofeina i doze se trebaju određivati prema mjerenjima kofeina u krvi. U prerano rođene dojenčadi s kolestatskim hepatitisom pronađeno je produljeno poluvrijeme eliminacije kofeina, s povišenima razinama u plazmi iznad normalne granice varijacije, što znači da je potreban osobit oprez kod doziranja u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Neklinički podatci ne ukazuju na veliki rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kofeina. Međutim, visoke su doze izazvale konvulzije u glodavaca. Terapijske su doze izazvale neke promjene ponašanja u novorođenih štakora, najvjerojatnije kao posljedica povišene ekspresije adenzinskih receptora koja se zadržala do odrasle dobi. Pokazalo se da kofein nema mutageni niti onkogeni rizik. Mogući teratogeni učinak i utjecaj na reproduktivno ponašanje opaženi u životinja nisu važni za njegovu primjenu u populaciji prerano rođene dojenčadi.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, hidrat
natrijev citrat
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati niti primjenjivati istovremeno kroz isti intravenski put s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon otvaranja ampule, lijek se mora odmah primijeniti.

Pokazalo se da je razrijeđena otopina kemijski i fizikalno stabilna 24 sata na temperaturi od 25° C. S mikrobiološkog stajališta, kada se primjenjuje s otopinama za infuziju, lijek se mora primijeniti aseptičkom tehnikom odmah nakon razrijeđivanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od prozirnog stakla tipa I od 1 ml, označena s 2 plava prstena.
Veličina pakiranja: 50 ampula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Tijekom rukovanja lijekom potrebno se strogo pridržavati aseptičke tehnike, budući da lijek ne sadrži konzervanse.

Prije primjene, lijek Gencebok treba vizualno pregledati na prisutnost čestica ili promjenu boje. Ako je otopina u ampuli promijenila boju ili sadrži čestice, ampulu treba baciti.

Gencebok se može primijeniti bez razrjeđivanja ili razrijediti u sterilnoj otopini za infuziju, kao što je 5 %-tna otopina glukoze (50 mg/ml), 0,9 %-tna otopina natrijevog klorida (9 mg/ml) ili 10 %-tna otopina kalcijevog glukonata (100 mg/ml) odmah nakon izvlačenja iz ampule.

Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Nerazrijeđene i razrijeđene otopine moraju se prije primjene vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopinu se ne smije upotrijebiti ako je promijenila boju ili sadrži strane čestice.

Samo za jednokratnu primjenu. Bacite sav neiskorišteni dio lijeka koji je preostao u ampuli.
Neupotrijebljeni dio lijeka se ne smije čuvati za kasniju primjenu.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1465/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08/2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet:

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja dogovorit će s nacionalnim nadležnim tijelima konačni tekst kartice pogodne za prikazivanje u jedinicama neonatalne intenzivne skrbi. Kartica će sadržavati sljedeće ključne elemente i bit će dostavljena jedinicama neonatalne intenzivne skrbi u kojima će se lijek vjerojatno koristiti prilikom stavljanja u promet:

- Da je Gencebok namijenjen liječenju primarne apneje.

- Da liječenje lijekom Gencebok mora biti provedeno u jedinicama neonatalne intenzivne skrbi i da ga mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi.
- Detalje o udarnoj dozi i dozi održavanja te da se kofein može nakupljati u nedonoščadi zbog dugog poluvijeka.
- Da doza kofeina izražena kao kofein baza iznosi polovicu doze kofeina izraženog kao kofeincitrat (10 mg kofeincitrata odgovara 5 mg kofeina u obliku baze) i da na receptima mora biti jasno navedeno da treba primijeniti kofeincitrat.
- Da Gencebok sadrži 10 mg kofeincitrata, što odgovara 5 mg kofeina u obliku baze i treba se primjenjivati u skladu sa sljedećom shemom doziranja:

	Doza kofeincitrata (volumen)	Doza kofeincitrata (mg/kg tjelesne težine)	Put primjene	Učestalost primjene
Udarne doza	2,0 ml/kg tjelesne težine	20 mg/kg tjelesne težine	intravenska infuzija (tijekom 30 minuta)	jedanput
Doza održavanja*	0,5 ml/kg tjelesne težine	5 mg/kg tjelesne težine	intravenska infuzija (tijekom 10 minuta) ili peroralna primjena	svaka 24 sata*

* Počinje 24 sata nakon udarne doze.

- Da se lijek mora primijeniti odmah nakon otvaranja ampule i da se neprimijenjeni dio lijeka koji je preostao u ampuli mora baciti.
- Da će možda trebati izmjeriti početne razine u plazmi, zbog povećanog rizika od toksičnosti, ako je:
 - o Novorođenče prethodno liječeno teofilinom
 - o Majka konzumirala velike količine kofeina prije porođaja ili dojenja.
- Da se kofein i teofilin ne smiju istodobno primjenjivati.
- Da bolesnika treba pažljivo nadzirati ako se kofein daje istodobno s doksapramom.
- Da mogu biti potrebne dodatne kontrole kofeina i da će možda biti neophodno prilagoditi dozu u rizičnim situacijama kao kod nedonoščadi:
 - o s kolestatskim hepatitisom
 - o sa značajnim oštećenjem funkcije bubrega
 - o s konvulzivnim poremećajem
 - o sa srčanom bolešću
 - o s manje od 28 tjedana gestacijske dobi i/ili tjelesne težine <1000 g, osobito kada primaju parenteralnu prehranu
 - o kada se istodobno primjenjuju lijekovi za koje je poznato da utječu na metabolizam kofeina.
- Da u novorođenčadi s već prisutnom srčanom bolešću mogu nastati srčani poremećaji (uključujući aritmije).
- Da se sve sumnje na nuspojave trebaju prijaviti u skladu s nacionalnim propisima za prijavljivanje nuspojava.
- Osobito, ako se sumnja na to da su konvulzije, napadaji, nekrotizirajući enterokolitis, simptomi i znakovi ustezanja od kofeina, medicinski neuobičajeno smanjenje dobivanja na tjelesnoj težini nedonoščeta ili interakcije s drugim lijekovima povezane s primjenom kofeincitrata, potrebno ih je prijaviti <navesti lokalni naziv i adresu tvrtke Gennisium Pharma.>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Gencebok 10 mg/ml otopina za infuziju
kofeincitrat
(odgovara 5 mg/ml kofeina u obliku baze)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna ampula od 1 ml sadrži 10 mg kofeincitrata (što odgovara 5 mg kofeina u obliku baze).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Citratna kiselina hidrat, natrijev citrat, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
50 ampula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena
Primjena kroz usta
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nakon otvaranja ili razrjeđivanja, lijek se mora odmah primijeniti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištena otopina se mora baciti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1465/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODATCI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA AMPULI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gencebok 10 mg/ml infuzija
kofeincitrat
(odgovara 5 mg/ml kofeina u obliku baze)
i.v./ primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

10 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gencebok 10 mg/ml otopina za infuziju kofeincitrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije početka liječenja ovim lijekom jer sadrži važne informacije za vaše novorođenče.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku vašeg djeteta.
- Ako u vašeg novorođenčeta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika vašeg djeteta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Gencebok i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego vaše dijete počne primati Gencebok
3. Kako primjenjivati Gencebok
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Gencebok
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Gencebok i za što se koristi

Gencebok sadrži djelatnu tvar kofeincitrat, koji je stimulans središnjeg živčanog sustava i pripada skupini lijekova po imenu metilksantini.

Gencebok se primjenjuje u liječenju prekida disanja u nedonoščadi (primarna apneja nedonešenog novorođenčeta).

Ta kratka razdoblja u kojima nedonošče prestane disati nastaju zato što mu centar za disanje nije potpuno razvijen.

Pokazalo se da ovaj lijek smanjuje broj epizoda prekida disanja u nedonoščadi.

2. Što morate znati prije nego vaše dijete počne primati Gencebok

Nemojte primjenjivati Gencebok:

- Ako je vaše novorođenče alergično na kofeincitrat ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku vašeg djeteta prije davanja lijeka Gencebok novorođenčetu.

Prije početka liječenja apneje nedonoščeta lijekom Gencebok, liječnik vašeg djeteta treba isključiti druge uzroke apneje ili ih ispravno liječiti.

Gencebok treba primjenjivati s oprezom. Molimo obavijestite liječnika vašeg djeteta ako:

- vaše novorođenče ima napadaje
- vaše novorođenče boluje od bilo koje srčane bolesti
- vaše novorođenče ima tegobe s bubrezima ili jetrom
- vaše novorođenče često ima vraćanje hrane iz želuca
- vaše novorođenče mokri veće količine mokraće nego obično
- vaše novorođenče sporo dobiva na tjelesnoj težini ili slabije jede
- ste vi (majka) prije porođaja uzimali kofein.

Drugi lijekovi i Gencebok

Obavijestite liječnika vašeg djeteta ako vaše novorođenče prima, ako je nedavno primilo ili ako bi moglo primiti druge lijekove.

Molimo obavijestite liječnika vašeg djeteta ako je vaše novorođenče ranije bilo liječeno teofilinom. Nemojte vašem djetetu primjenjivati sljedeće lijekove tijekom liječenja lijekom Gencebok, a da prethodno niste razgovarali s liječnikom vašeg djeteta. Liječnik će možda trebati prilagoditi dozu ili zamijeniti neki od lijekova drugim lijekom:

- teofilin (primjenjuje se za liječenje tegoba s disanjem)
- doksapram (primjenjuje se za liječenje tegoba s disanjem)
- cimetidin (primjenjuje se za liječenje želučane bolesti)
- ketokonazol (primjenjuje se za liječenje gljivičnih infekcija)
- fenobarbital (primjenjuje se za liječenje epilepsije)
- fenitoin (primjenjuje se za liječenje epilepsije)

Kada se primjenjuje s lijekovima za liječenje želučane bolesti (kao što su antihistaminski blokatori H₂ receptora ili inhibitori protonske pumpe koji smanjuju lučenje želučane kiseline), ovaj lijek može povećati rizik od ozbiljne crijevne bolesti s krvavim stolicama (nekrotizirajući enterokolitis).

Trudnoća i dojenje

Ako vi (majka) dojite svoje dijete dok se ono liječi lijekom Gencebok, ne smijete piti kavu niti uzimati bilo koje druge proizvode bogate kofeinom, jer kofein prelazi u majčino mlijeko.

Gencebok sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Gencebok

Gencebok se smije primjenjivati samo u jedinici neonatalne intenzivne skrbi u kojoj je dostupna prikladna oprema za nadzor i praćenje bolesnika. Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u neonatalnoj intenzivnoj skrbi.

Doza

Liječnik vašeg djeteta propisat će ispravnu količinu lijeka Gencebok na temelju tjelesne težine djeteta. Početna doza je 20 mg po kilogramu tjelesne težine (što odgovara 2 ml po kg tjelesne težine).

Doza održavanja je 5 mg po kilogramu tjelesne težine (što odgovara 0,5 ml po kg tjelesne težine) svaka 24 sata.

Put i način primjene

Gencebok će se davati kontroliranom intravenskom infuzijom pomoću infuzijske pumpe za štrcaljku ili druge infuzijske naprave s mjernim mehanizmom. Taj način se još zove "drip".

Neke se doze (doze održavanja) mogu davati kroz usta.

Liječnik vašeg djeteta možda će odlučiti povremeno provjeravati razine kofeina pomoću krvnih pretraga tijekom cijelog trajanja liječenja kako bi se izbjegla toksičnost.

Trajanje liječenja

Liječnik vašeg djeteta će odlučiti točno koliko dugo će vaše novorođenče morati primati terapiju lijekom Gencebok.

Ako vaše dijete neće imati napadaje apneje tijekom 5 do 7 dana, liječnik će prekinuti liječenje.

Ako vaše novorođenče primi više lijeka Gencebok nego što je trebalo

Ako vaše novorođenče primi više kofeincitrata nego što je trebalo, može dobiti vrućicu, ubrzano disati (tahipneja), postati nervozno, imati drhtanje (tremor) mišića, povraćati, imati povišene razine šećera u krvi (hiperglikemija), niske razine kalija u krvi (hipokalemija), visoke razine određenih tvari u krvi (ureja), povećan broj nekih krvnih stanica (leukocita) i napadaje .

U to slučaju treba odmah prekinuti liječenje lijekom Gencebok, a liječnik vašeg djeteta treba liječiti predoziranje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku vašeg djeteta.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Međutim, teško ih je razlikovati od čestih komplikacija koje nastaju u nedonoščadi i komplikacija same bolesti.

Za vrijeme liječenja lijekom Gencebok, vaše novorođenče može imati neke od sljedećih reakcija:

Ozbiljne nuspojave

Nuspojave, učestalost kojih se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- teška crijevna bolest s krvavom stolicom (nekrotizirajući enterokolitis)

Liječnik vašeg djeteta može, u kontekstu opće kliničke ocjene, smatrati ozbiljnima i sljedeće nuspojave.

Druge nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

- lokalne upalne reakcije na mjestu primjene infuzije
- srčani poremećaji poput ubrzanih otkucaja srca (tahikardija)
- promjene razine šećera u krvi ili serumu (hiperglikemija)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

- stimulacija središnjeg živčanog sustava poput konvulzija
- srčani poremećaji poput nepravilnih otkucaja srca (aritmija)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 1000 osoba):

- alergijske reakcije

Nuspojave čija se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka:

- infekcija krvi (sepsa)
- promjene razine šećera u krvi ili serumu (hipoglikemija), izostanak rasta, nepodnošenje hrane
- stimulacija središnjeg živčanog sustava kao što je razdražljivost, nervoza i nemir; oštećenje mozga
- gluhoća
- regurgitacija (vraćanje hrane iz želuca), povećanje učestalosti udisaja želučanog sadržaja,
- pojačano mokrenje, povećanje određenih sastojaka mokraće (natrija i kalcija)
- promjene krvnih nalaza (snižena razina hemoglobina nakon produljenog liječenja i snižen hormon štitne žlijezde na početku liječenja)

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika vašeg djeteta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Gencebok

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Sve parenteralne otopine u ampulama moraju se prije primjene vizualno pregledati da ne sadrže čestice. Nakon otvaranja ampule, lijek se mora odmah primijeniti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gencebok sadrži

Djelatna tvar je kofeincitrat.

Jedan ml sadrži 10 mg kofeincitrata (što odgovara 5 mg/ml kofeina u obliku baze).

Jedna ampula od 1 ml sadrži 10 mg kofeincitrata (što odgovara 5 mg kofeina u obliku baze)

Druge pomoćne tvari su citratna kiselina, natrijev citrat i voda za injekcije.

Kako Gencebok izgleda i sadržaj pakiranja

Gencebok je otopina za infuziju.

Gencebok je bistra, bezbojna otopina u staklenim ampulama označenima s 2 plava prstena. Jedna kutija sadrži 50 ampula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - Francuska

Proizvođač (puštanje serije lijeka u promet)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Francuska

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u:

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Za detaljne informacije vidjeti priložen Sažetak opisa svojstava lijeka Gencebok.