

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gencebok 10 mg/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra 10 mg kofeino citrato (atitinka 5 mg kofeino).

Kiekvienoje 1 ml ampulėje yra 10 mg kofeino citrato (atitinka 5 mg kofeino).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis vandeninis tirpalas, kurio pH 4,8, o osmolališkumas – 65– 95 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Neišnešiotų naujagimių pirminės apnėjos gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą kofeino citratu galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam intensyviosios naujagimių priežiūros patirties. Gydymą šiuo vaistu taikyti galima tik intensyviosios naujagimių priežiūros skyriuje, kuriame yra atitinkamos pacientų priežiūros ir stebėjimo priemonės.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimas anksčiau negydytiems kūdikiams yra 20 mg kofeino citrato vienam kūno masės kg įsotinamoji dozė, skiriama lėta (30 minučių) infuzija į veną naudojant švirkštinį infuzinį siurblių arba kitą dozuojančią infuzinį prietaisą. Po 24 valandų galima skirti 5 mg vienam kūno masės kilogramui palaikomąsias dozes; jos leidžiamos lėta (10 minučių) infuzija į veną kas 24 valandas. Arba kitaip galima skirti 5 mg vienam kūno masės kilogramui palaikomąsias dozes per burną (pvz., per nazogastrinį zondą) kas 24 valandas.

Rekomenduojamos kofeino citrato įsotinamoji dozė ir palaikomosios dozės pateikiamos toliau esančioje lentelėje, rodančioje injekcijos tūrio ir skiriamų dozių, išreikštų kofeino citrato kiekiu, santykį.

Dozė, išreikšta kofeino bazės kiekiu, sudaro pusę kofeino citrato kiekiu išreikštos dozės (10 mg kofeino citrato atitinka 5 mg kofeino bazės).

	Kofeino citrato dozė (tūris)	Kofeino citrato dozė (mg/kg kūno masės)	Vartojimo būdas	Dažnumas
Įsotinamoji dozė	2,0 ml/kg kūno masės	20 mg/kg kūno masės	Infuzija į veną (30 minučių trukmės)	Vieną kartą
Palaikomoji dozė*	0,5 ml/kg kūno masės	5 mg/kg kūno masės	Infuzija į veną (10 minučių trukmės) arba per burną	Kas 24 valandas*

* Pradedama duoti praėjus 24 valandoms po pradinės dozės

Neišnešiotiems naujagimiams, kurių klinikinis atsakas į rekomenduojamą įsotinamąją dozę nepakankamas, po 24 val. galima skirti maksimalią antrą 10–20 mg/kg įsotinamąją dozę. Jei atsakas yra nepakankamas, gali būti svarstomos didesnės palaikomosios dozės 10 mg/kg kūno svoriui, atsižvelgiant į kofeino kaupimosi galimybę dėl ilgo pusinės eliminacijos periodo neišnešiotiems naujagimiams ir progresyviai augančio pajėgumo metabolizuoti kofeiną ryšium su pomenstruaciniu amžiumi (žr. 5.2 skyrių). Jei reikia, turi būti stebima kofeino koncentracija plazmoje. Apnėjos diagnozė neišnešiotiems kūdikiams gali būti pakartotinai įvertinta, jei pacientams nėra pakankamo gydomojo poveikio pavartojus antrą įsotinamąją dozę arba 10 mg/kg/dienai palaikomąją dozę (žr. 4.4 skyrių).

Dozės koregavimas ir stebėjimas

Jeigu klinikinis atsakas nepakankamas arba pasireiškia toksiškumo požymių, gydymo metu reikia periodiškai stebėti kofeino koncentraciją plazmoje.

Taip pat, remiantis medicininio sprendimu, priimtu po periodinio kofeino koncentracijos plazmoje stebėjimo, gali prireikti koreguoti dozes šiais padidintos rizikos atvejais:

- jeigu kūdikis gimęs daug anksčiau laiko (gestacinis amžius < 28 savaitės ir (arba) jo kūno masė < 1000 g) ir ypač, jei yra maitinamas parenteriniu būdu;
- jeigu sutrikusi kūdikio kepenų ir inkstų funkcija (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius);
- jeigu kūdikiui būna traukulių priepuolių;
- jeigu žinoma, kad kūdikis serga kliniškai reikšminga širdies liga;
- jeigu kūdikiui kartu skiriama vaistinių preparatų, turinčių įtakos kofeino metabolizmui (žr. 4.5 skyrių);
- jeigu kūdikį žindanti motina vartoja kofeino.

Patartina nustatyti pradinį kofeino kiekį kūdikiams, jeigu:

- motina vartojo daug kofeino prieš gimdymą (žr. 4.4 skyrių);
- jis anksčiau buvo gydytas teofilinu, kuris metabolizuojamas į kofeiną.

Kofeino pusinės eliminacijos periodas neišnešiotiems naujagimiams yra ilgesnis ir jis gali kauptis, todėl ilgą laiką gydomus kūdikius būtina stebėti (žr. 5.2 skyrių).

Jeigu terapinis poveikis per mažas, kraujo ėminius stebėjimui reikia imti prieš pat skiriant kitą dozę; jeigu įtariamas toksinis poveikis – po 2–4 valandų po ankstesnės dozės suvartojimo.

Nors literatūros duomenimis nėra nustatyta terapinė kofeino koncentracija plazmoje, tyrimų metu teigiamas klinikinis poveikis stebėtas esant kofeino koncentracijai nuo 8 iki 30 mg/l; kai jo kiekis plazmoje mažesnis nei 50 mg/l, abejonių dėl vaisto saugumo paprastai nekyla.

Gydymo trukmė

Optimali gydymo trukmė nenustatyta. Paskutinio didelio daugiacentrio neišnešiotų naujagimių tyrimo metu gydymo laikotarpio mediana buvo 37 dienos.

Klinikinėje praktikoje gydymas paprastai tęsiamas, kol kūdikis pasiekia 37 savaitių pomenstruacinį amžių, nes tokiam amžiui neišnešiotų kūdikių apnėja paprastai baigiasi savaime. Tačiau šią ribą reikia peržiūrėti konkrečiu atveju priklausomai nuo klinikinio sprendimo, priimto pagal atsaką į gydymą, besitęsiančias apnėjos epizodų apraiškas gydymo metu ir kitus klininius aspektus. Rekomenduojama nutraukti kofeino citrato vartojimą, kai pacientui 5–7 dienas nebūna žymių apnėjos priepuolių.

Jeigu apnėja pasikartoja, galima vėl pradėti skirti kofeino citrato palaikomąją dozę arba pusę įsotinosios dozės, priklausomai nuo laikotarpio, praėjusio po kofeino citrato vartojimo nutraukimo iki apnėjos atkryčio.

Kadangi kofeino šalinimas šios grupės pacientams yra lėtas, nutraukiant gydymą nereikia palaipsniui mažinti dozes.

Kadangi yra pavojus, jog nutraukus gydymą kofeino citratu gali vėl pasireikšti apnėja, pacientą stebėti reikia dar maždaug vieną savaitę.

Sutrikusi kepenų arba inkstų veikla

Pacientų, kurių inkstų ir kepenų veikla sutrikusi, gydymo patirtis ribota. Atliekant poregistracinį saugumo tyrimą, nedideliame daug anksčiau laiko, gimusių kūdikių, kurių inkstų ar kepenų veikla sutrikusi, kiekiui nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau, palyginti su anksčiau laiko gimusiaisiais kūdikiais, kurių organų veikla nesutrikusi (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Inkstų nepakankamumo atveju padidėja kaupimosi galimybė. Reikia sumažinti palaikomąją kofeino citrato paros dozę ir ją koreguoti pagal kofeino kiekio plazmoje matavimus.

Daug anksčiau laiko gimusių kūdikių kofeino klirensas nuo kepenų funkcijos nepriklauso. Kelias savaites po gimimo kofeino metabolizmas kepenyse didėja ir vyresnio amžiaus kūdikiams, sergantiems kepenų liga gali prireikti stebėti kofeino kiekį plazmoje ir koreguoti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Kofeino citratas gali būti skiriamas infuzijos į veną būdu arba per burną. Vaistinio preparato negalima leisti į raumenis, po oda, į povoratinklinę ertmę arba į pilvaplovės ertmę.

Į veną kofeino citrato galima skirti tik kontroliuojamosios infuzijos būdu, naudojant tik švirkštinį infuzijos siurbį arba kitą dozuojantį infuzijos prietaisą. Kofeino citratą galima vartoti neskiestą arba iškart po ištraukimo iš ampulės atskiesti steriliais infuziniais tirpalais, pvz., 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu, 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu arba 100 mg/ml (10 %) kalcio gliukonato tirpalu (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Apnėja

Neišnešiotų kūdikių apnėja diagnozuojama atmetant kitas priežastis. Prieš pradėdant gydymą kofeino citratu reikia atmesti kitų apnėją sukeliančių priežasčių (pvz., centrinės nervų sistemos sutrikimų, pirminės plaučių ligos, anemijos, sepsio, metabolizmo sutrikimų, širdies ir kraujagyslių anomalijų arba obstrukcinės apnėjos) galimybę arba jas reikia tinkamai gydyti. Atsako į gydymą kofeino citratu nebuvimas (jeigu reikia, patvirtinamas jo kiekio plazmoje matavimu) gali reikšti, kad apnėją sukelia kita priežastis.

Kofeino vartojimas

Naujagimiams, kurių motinos prieš gimdymą vartojo daug kofeino, prieš pradėdant gydymą kofeino citratu reikia išmatuoti pradinę kofeino koncentraciją plazmoje, nes kofeinas lengvai patenka per placentą į vaisiaus kraujotaką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kofeino citratu gydomų naujagimių žindančioms motinoms negalima vartoti maisto produktų, gėrimų arba vaistinių preparatų su kofeinu (žr. 4.6 skyrių), nes kofeinas išsiskiria į motinos pieną (žr. 5.2 skyrių).

Teofilinas

Anksčiau teofilinu gydytiems naujagimiams, prieš pradėdant gydymą kofeino citratu reikia nustatyti pirminę kofeino koncentraciją plazmoje, nes neišnešiotų kūdikių organizme teofilinas metabolizuojamas į kofeiną.

Traukuliai

Kofeinas yra centrinės nervų sistemos stimulatorius; yra pranešimų, kad jo perdozavus išsivysto traukulių priepuoliai. Naujagimiams, kuriems būna traukulių priepuolių, kofeino citrato reikia skirti ypač atsargiai.

Širdies kraujagyslių liga

Paskelbtų tyrimų metu nustatyta, kad kofeinas dažnina širdies ritmą, didina kairiojo skilvelio išmetimo frakciją ir sistolinį širdies tūrį. Todėl kofeino citratą naujagimiams, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių liga, reikia skirti atsargiai. Įrodyta, kad jautriems asmenims kofeinas gali sukelti tachiaritmijas. Naujagimiams tai paprastai pasireiškia paprasta sinusine tachikardija. Jeigu prieš gimstant kūdikiui kardiokografinėje (KTG) kreivėje yra buvę neįprastų ritmo sutrikimų, kofeino citrato reikia skirti atsargiai.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai

Neišnešiotiems naujagimiams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, kofeino citrato reikia skirti atsargiai. Atliekant poregistracinį saugumo tyrimą nedideliame daug anksčiau laiko gimusių kūdikių, kurių inkstų ar kepenų veikla sutrikusi, kiekiui nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau, palyginti su anksčiau laiko gimusiais kūdikiais, kurių organų veikla nesutrikusi (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius). Siekiant išvengti toksinio poveikio, šios grupės pacientams dozes reikia koreguoti pagal kofeino koncentracijos plazmoje stebėjimą.

Nekrozinis enterokolitas

Dažna neišnešiotų naujagimių sergamumo ir mirštamumo priežastis yra nekrozinis enterokolitas. Yra pranešimų apie galimą metilksantinų vartojimo ir nekrozinio enterokolito išsivystymo sąsają. Tačiau priežastinio ryšio tarp kofeino arba kitų metilksantinų vartojimo ir nekrozinio enterokolito išsivystymo nenustatyta. Kofeino citratu gydomus neišnešiotus kūdikius, kaip ir visus neišnešiotus kūdikius, reikia atidžiai stebėti dėl nekrozinio enterokolito išsivystymo (žr. 4.8 skyrių).

Kūdikiams, sergantiems gastroezofaginiu refliksu, kofeino citrato reikia skirti atsargiai, nes gydymas gali pabloginti šią būklę.

Kofeino citratas paspartina bendrąjį metabolizmą, todėl gydymo metu gali būti didesnis energijos ir maitinimo poreikis.

Dėl kofeino citrato keliamo diurezinio poveikio ir elektrolitų netekimo gali prireikti gydyti skysčių ir elektrolitų sutrikimus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Neišnešiotiems naujagimiams pasireiškia kofeino ir teofilino kryžminė konversija. Šių veikliųjų medžiagų negalima skirti vienu metu.

Citochromas P450 1A2 (CYP1A2) yra labai aktyvus fermentas, dalyvaujantis kofeino metabolizme žmogaus organizme. Todėl kofeinas gali sąveikauti su veikliosiomis medžiagomis, kurios yra CYP1A2 substratai, kurios gali slopinti CYP1A2 arba skatinti CYP1A2. Tačiau dėl nesubrendusios jų kepenų fermentų sistemos metabolizmas neišnešiotų naujagimių organizme yra ribotas.

Nors yra nedaug duomenų apie kofeino citrato sąveiką su kitomis veikliosiomis medžiagomis neišnešiotų naujagimių organizme, gali prireikti sumažinti kofeino citrato dozes, jeigu jo skiriama kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios mažina kofeino šalinimą suaugusiems (pvz., cimetidinas ir ketokonazolas), arba gali prireikti padidinti kofeino citrato dozes, jeigu jo skiriama kartu su veikliosiomis medžiagomis, didinančiomis kofeino šalinimą (pvz., fenobarbitaliu ir fenitoinu). Jeigu kyla abejonių dėl galimos sąveikos, reikia nustatyti kofeino koncentraciją plazmoje. Kadangi bakterijų suvešėjimas žarnyne susijęs su nekrozinio enterokolito išsivystymu, kofeino citratas, skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais skrandžio rūgšties sekreciją (H2

histamino receptorių blokatoriais arba protonų siurblio inhibitoriais) teoriškai gali padidinti nekrozinio enterokolito riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kartu vartojant kofeino ir doksapramo gali padidėti jų stimuliuojamasis poveikis širdies ir kvėpavimo bei centrinei nervų sistemoms. Jeigu šias medžiagas reikia vartoti kartu, reikia atidžiai stebėti širdies ritmą ir kraujospūdį.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimų su gyvūnais metu dideliais kiekiais skiriamas kofeinas turėjo embriotoksinį ir teratogeninį poveikį. Šis poveikis neišnešiotiems kūdikiams neturi reikšmės dėl trumpo gydymo laikotarpio (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Kofeinas išsiskiria į motinos pieną ir per placentą lengvai patenka į vaisiaus kraujotaką (žr. 5.2 skyrių).

Kofeino citratu gydomų naujagimių žindančioms motinoms negalima vartoti maisto produktų, gėrimų arba vaistinių preparatų su kofeinu.

Naujagimiams, kurių motinos prieš gimdymą vartojo daug kofeino, prieš pradedant gydymą kofeino citratu reikia išmatuoti pradinę kofeino koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Vaisingumas

Gyvūnams nustatytas poveikis reprodukcijai, tačiau tai neaktualu šiai vaistinio preparato indikacijai neišnešiotiems naujagimiams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Kofeino citratas gali turėti neigiamą farmakologinį ir toksikologinį poveikį, būdingą kofeinui ir kitiems metilksantinams. Aprašytas poveikis yra centrinės nervų sistemos (CNS) stimuliacija, pvz., traukuliai, irzlumas, neramumas ir nervingumas, poveikis širdžiai, pvz., tachikardija, aritmija, hipertenzija ir padidėjęs sistolinis širdies tūris, metabolizmo ir mitybos sutrikimai, pvz., hiperglikemija. Šis poveikis priklauso nuo dozės; jam pasireiškus gali reikėti nustatyti kiekį plazmoje ir sumažinti dozę.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Naujoje ir senesnėje literatūroje aprašomos ir atliekant poregistracinę saugumo tyrimą pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su kofeino citratu, pateiktos toliau pagal organų sistemų klases patvirtintais terminais (*MedDRA*).

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$, dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Sepsis	Nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjusio jautrumo reakcija	Retai

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija	Dažnai
	Hipoglikemija, sumažėjęs augimas, maisto netoleravimas	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Traukuliai	Nedažnai
	Izslumas, nervingumas, neramumas, smegenų pažeidimas	Nežinomas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Apkurtimas	Nežinomas
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Dažnai
	Aritmija	Nedažnai
	Padidėjęs kairiojo skilvelio nuotėkis ir padidėjęs sistolinis širdies tūris	Nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Regurgitacija, iš skrandžio aspirato kiekio padidėjimas, nekrozinis enterokolitas	Nežinomas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Infuzijos vietos flebitas, infuzijos vietos uždegimas	Dažnai
Tyrimai	Padidėjęs šlapimo kiekis, padidėjęs natrio ir kalcio kiekis šlapime, sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs tiroksino kiekis	Nežinomas

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Dažna neišnešiotų naujagimių sergamumo ir mirštamumo priežastis yra nekrozinis enterokolitas. Yra pranešimų apie galimą metilksantinų vartojimo ir nekrozinio enterokolito išsivystymo sąsają. Tačiau priežastinio ryšio tarp kofeino arba kitų metilksantinų vartojimo ir nekrozinio enterokolito išsivystymo nenustatyta.

Dvigubai aklu metodu atliktų, placebo kontroliuojamų kofeino citrato tyrimų, kuriuose buvo tiriami 85 neišnešioti kūdikiai, metu (žr. 5.1 skyrių), duomenimis nekrozinis enterokolitas aklu metodu atlikto tyrimo fazėje buvo diagnozuotas dviem kūdikiams, gydytiems veikliąja medžiaga, ir vienam, vartojusiam placebo; atvirojoje tyrimo fazėje ši liga išsivystė trimis kofeinu gydytiems kūdikiams. Trys kūdikiai, kuriems išsivystė nekrozinis enterokolitas, tyrimų metu mirė. Didelio daugiacentrio (n=2006) tyrimo metu, kur buvo tiriamos ilgalaikės neišnešiotų kūdikių, gydytų kofeino citratu, išdavos (žr. 5.1 skyrių), padidėjusio nekrozinio enterokolito dažnio kofeino grupėje, palyginti su placebo, nenustatyta. Kofeino citratu gydomus neišnešiotus kūdikius, kaip ir visus neišnešiotus kūdikius, reikia atidžiai stebėti dėl nekrozinio enterokolito išsivystymo (žr. 4.4 skyrių).

Pastebėti smegenų pažeidimai, traukuliai ir apkurtimas, tačiau jie dažniau pasireiškė placebo grupėje. Ilgai vartojamas kofeinas gali slopinti eritropoetino sintezę ir taip sumažinti hemoglobino koncentraciją.

Pranešta apie kūdikių gydymo pradžioje pasireiškusių tiroksino (T4) kiekio sumažėjimą, tačiau toliau gydant T4 kiekis tapo normalus.

Turimi duomenys nerodo ilgalaikių naujagimių gydymo kofeinu nepageidaujamų reakcijų nervų sistemos vystymosi išdavoms, augimui arba širdies ir kraujagyslių, virškinimo trakto arba endokrininei sistemoms. Manoma, kad kofeinas neskatina cerebrinės hipoksijos ir nepadidina jos sukeltų pažeidimų, nors šios galimybės atmesti negalima.

Kitos ypatingos populiacijos

Atliekant poregistracinį saugumo tyrimą, kuriame dalyvavo 506 kofeino citratu gydyti neišnešioti kūdikiai, gauti saugumo tyrimo duomenys apie 31 daug anksčiau laiko gimusį kūdikį, kurių inkstų ar kepenų veikla sutrikusi. Šiame kūdikių su organų veiklos sutrikimais pogrupyje nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažniau nei kitiems stebėtiems kūdikiams, kurių organų veikla nesutrikusi. Daugiausia pranešta apie širdies sutrikimus (tachikardiją, įskaitant vieną aritmijos atvejį).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešta, kad perdozavus kofeino kiekis plazmoje svyravo nuo maždaug 50 mg/l iki 350 mg/l.

Simptomai

Literatūroje pranešta apie šiuos kofeino perdozavimo neišnešiotiems kūdikiams sukeltus simptomus: hiperglikemiją, hipokalemiją, lengvą galūnių tremorą, neramumą, hipertonią, opistotonusą, toninius ir kloninius judesius, traukulių priepuolius, tachipnėją, tachikardiją, vėmimą, skrandžio sudirginimą, kraujavimą iš virškinimo trakto, pireksiją, nervingumą, šlapalo kiekio kraujyje padidėjimą ir baltųjų kraujo kūnelių kiekio padidėjimą, betikslus žandikaulių ir lūpų judesius. Pranešta apie vieną kofeino perdozavimo atvejį, komplikavusį kraujo išsiliejimu į galvos smegenų skilvelį su ilgalaikėmis neurologinėmis pasekmėmis. Nėra pranešimų apie neišnešiotų kūdikių mirties nuo kofeino perdozavimo atvejus.

Gydymas

Jeigu perdozuojama kofeino, pirmiausia reikia taikyti simptominį ir palaikomąjį gydymą. Reikia stebėti kalio ir gliukozės koncentraciją plazmoje ir koreguoti hipokalemiją arba hiperglikemiją. Pastebėta, kad kofeino koncentraciją plazmoje sumažina kraujo perpylimas. Traukulius galima gydyti į veną suleidus prieštraukulinių vaistų (diazepamo ir barbitūrato, pvz., pentobarbitalio natrio arba fenobarbitalio).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, ksantino dariniai, ATC kodas – N06BC01.

Veikimo mechanizmas

Kofeino struktūra panaši į metilksantinų teofilino ir teobromino.

Jo poveikis daugiausia susijęs su abiejų potipių (A_1 ir A_{2A}) adenosino receptorių antagonizmu, nustatytu receptorių surišimo tyrimuose ir pasireiškiančiu, kai koncentracija yra panaši į pasiekiamą šios indikacijos gydymo metu.

Farmakodinaminis poveikis

Pagrindinis kofeino poveikis yra CNS stimuliavimas. Tai yra svarbiausias kofeino poveikis gydant neišnešiotų kūdikių apnėją; siūlomi keli jo veikimo mechanizmo variantai: (1) kvėpavimo centro stimuliavimas, (2) minutinės ventiliacijos padidėjimas, (3) hiperkapnijos slenksčio sumažėjimas, (4) atsako į hiperkapniją padidėjimas, (5) skeleto raumenų tonuso padidėjimas, (6) diafragmos nuovargio sumažėjimas, (7) metabolizmo pagreitinėjimas ir (8) deguonies suvartojimo padidėjimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis kofeino citrato veiksmingumas buvo vertinamas daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklų būdu atlikto tyrimo metu, kai kofeino citrato poveikis buvo lyginamas su placebo 85 neišnešiotiems kūdikiams (gestacinis amžius nuo 28 iki < 33 savaičių), sergantiems neišnešiotų kūdikių apnėja. Kūdikiams buvo švirkščijama į veną 20 mg/kg kofeino citrato įsotinamoji dozė. Po to į veną arba per burną (per maitinimo vamzdelį) 10–12 dienų buvo skiriama palaikomoji 5 mg/kg per

parą dozė. Pagal protokolą buvo leidžiama „pagelbėti“ kūdikiams skiriant kofeino citrato atviruoju būdu, jeigu jų apnėjos eiga išlikdavo nekontroliuojama. Tokiu atveju kūdikiams buvo skiriama antroji 20 mg/kg įsotinamoji kofeino citrato dozė po 1 gydymo dienos ir prieš 8 gydymo dieną. Gydomi kofeino citratu kūdikiai turėjo daugiau dienų be jokių apnėjos apraiškų (3,0 dienos palyginti su 1,2 dienos placebo grupėje; $p=0,005$); be to, veikliosios medžiagos grupėje didesniai procentui pacientų apnėja nepasireiškė ≥ 8 dienas (22 % kofeino grupėje palyginti su 0 % placebo grupėje). Neseniai atliktame daugiacentryje placebo kontroliuojamame tyrime ($n=2006$) buvo tiriamos trumpalaikės ir ilgalaikės (18-21 mėnesių) neišnešiotų kūdikių, gydytų kofeino citratu, išdavos. Kūdikiams, kurie buvo atrinkti gydyti kofeino citratu, buvo skirta įsotinamoji 20 mg/kg dozė į veną, po kurios sekė kasdienė 5 mg/kg palaikomoji dozė. Jei apnėja išliko, kasdienė palaikomoji kofeino citrate dozė galėjo būti padidinta maksimaliai iki 10 mg/kg dozės. Palaikomosios dozės buvo koreguojamos kas savaitę, atsižvelgiant į kūno svorio pasikeitimus, ir galėjo būti skiriamos per burną, kai kūdikis toleravo enterinę maitinimą. Gydymas kofeinu sumažino bronchų ir plaučių displazijos rodiklį (naudos santykis (95 % CI) 0,63 (0,52–0,76)) ir pagerino išgyvenamumą be nervų sistemos vystymosi negalios rodiklį (naudos santykis (95 % PI) 0,77 (0,64–0,93)). Kofeino poveikio, susijusio su mirtimi ir negalia, mastas ir kryptingumas kito priklausomai nuo kvėpavimo pagalbos, kurios reikėjo kūdikiams atsitiktinės atrankos metu, laipsnio; t. y., gydymas buvo naudingesnis kūdikiams, kuriems buvo teikiama tokia pagalba (naudos santykis (95 % PI) mirties ir negalios atžvilgiu; žr. lentelę toliau).

Mirties ir negalios atvejai priklausomai nuo kvėpavimo pagalbos pogrupio įtraukimo į tyrimą metu

Pogrupiai	Naudos santykis (95 % PI)
Pagalba neteikiama	1,32 (0,81 – 2,14)
Neinvazinė pagalba	0,73 (0,52–1,03)
Endotrachėjinis vamzdelis	0,73 (0,57–0,94)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kofeino citratas sparčiai tirpsta vandeniniame tirpale. Suleidus infuzijos būdu arba išgėrus, citrato dalis greitai metabolizuojama.

Absorbcija

Kofeino poveikis pasireiškia per kelias minutes nuo kofeino citrato infuzijos pradžios. Neišnešiotiems naujagimiams per burną suvartojus 10 mg kofeino bazės vienam kūno masės kilogramui, didžiausia kofeino koncentracija (C_{max}) plazmoje buvo nuo 6 iki 10 mg/l, o vidutinė trukmė iki didžiausios koncentracijos (t_{max}) buvo nuo 30 min iki 2 h. Absorbcijos mastas nuo maitinimo pieno mišiniu nepriklauso, bet t_{max} gali pailgėti.

Pasiskirstymas

Po kofeino citrato suvartojimo kofeinas greitai pasiskirsto smegenyse. Kofeino koncentracija neišnešiotų naujagimių cerebrospinaliniame skystyje yra panaši kaip ir plazmoje. Vidutinis kofeino pasiskirstymo tūris (V_d) kūdikių organizme (0,8-0,9 l/kg) yra truputį didesnis nei suaugusiųjų organizme (0,6 l/kg). Jungimosi su plazmos baltymais naujagimių arba kūdikių organizme duomenų nėra. Pranešta, kad suaugusiųjų organizme *in vitro* sąlygomis vidutiniškai su plazmos baltymais jungiasi maždaug 36 %.

Kofeinas per placentą lengvai patenka į vaisiaus kraujotaką ir jo išsiskiria į motinos pieną.

Biotransformacija

Kofeino metabolizmas neišnešiotų naujagimių organizme labai ribotas dėl nesubrendusios jų kepenų fermentų sistemos, todėl didžioji veikliosios medžiagos dalis išsiskiria su šlapimu. Vyresnių individų organizme kofeino metabolizme dalyvauja kepenų citochromas P450 1A2 (CYP1A2).

Pranešta apie neišnešiotiems naujagimiams pasireiškusių kofeino ir teofilino kryžminę konversiją; po teofilino suvartojimo kofeino kiekis sudaro maždaug 25 % teofilino kiekio, todėl tikėtina, kad maždaug 3–8 % suvartoto kofeino gali virsti teofilinu.

Eliminacija

Dėl nesubrendusios kepenų ir (arba) inkstų sistemos, kofeinas iš mažų kūdikių organizmo pasišalina daug lėčiau nei iš suaugusiųjų organizmo. Naujagimių organizme kofeino klirensas vyksta tik šalinimo per inkstus būdu. Kofeino vidutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) ir į šlapimą išsiskyrusios nepakitusios medžiagos dalis (A_e) kūdikių organizme atvirkščiai proporcingi gestaciniam amžiui arba pomenstruaciniam amžiui. Naujagimių $t_{1/2}$ yra maždaug 3–4 dienos, o A_e – apie 86 % (per 6 dienas). Nuo 9 mėnesių amžiaus kofeino metabolizmas tampa panašus į suaugusiųjų ($t_{1/2} = 5$ valandos, o $A_e = 1$ %).

Kofeino farmakokinetikos naujagimiams, sergantiems kepenų arba inkstų nepakankamumu, tyrimų neatlikta.

Jeigu inkstų nepakankamumas žymus, dėl padidėjusios kaupimosi rizikos reikia sumažinti palaikomąją kofeino paros dozę ir ją koreguoti pagal kofeino kiekio plazmoje rodmenis.

Neišnešiotiems naujagimiams, sergantiems cholestaziniu hepatitu, nustatytas ilgesnis kofeino pusinės eliminacijos periodas ir vaisto kiekis plazmoje yra didesnis už viršutinę leistiną ribą, todėl šiems pacientams dozę nustatyti reikia ypač atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kofeino kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys didesnio pavojaus žmogui nerodo. Tačiau nuo didelių dozių graužikams pasireiškė traukuliai. Skiriant gydomasias dozes tik atsivestiems žiurkių jaunikliams pasireiškė tam tikrų elgesio pakitimų, greičiausiai susijusių su padidėjusia adenozinio receptorių raiška; šie pakitimai išliko ir suaugusiems individams. Nustatyta, kad kofeinas mutageninės ir onkogeninės rizikos nekelia. Gyvūnams nustatyta teratogeninio poveikio galimybė ir poveikis reprodukcijai, tačiau tai neaktualu vaisto indikacijai neišnešiotiems naujagimiams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio citratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba skirti kartu per tą pačią intraveninę sistemą su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Atidarius ampulę, vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti.

Cheminis ir fizikinis praskiesto tirpalo tvarumas išlieka 24 valandas, kai jis laikomas 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą, skiriamą su infuziniu tirpalu, reikia vartoti iškart po praskiedimo aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo skaidraus stiklo 1 ml ampulė, pažymėta 2 mėlynais žiedais.
Pakuotėje yra 50 ampulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Aseptikos taisyklių turi būti griežtai laikomasi visą vaistinio preparato ruošimo laiką, nes jo sudėtyje nėra konservantų.

Gencebok prieš skyrimą reikia apžiūrėti, ar nėra matomų dalelių, ar nepakitusi spalva. Jeigu pakito tirpalo spalva arba jeigu jame matote dalelių, išmeskite ampules.

Gencebok galima vartoti neskiestą arba iškart išsiurbus iš ampulės atskiesti steriliais infuziniais tirpalais, pvz., 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu, 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu arba 100 mg/ml (10 %) kalcio gliukonato tirpalu.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Skiestus arba neskiestus parenteriniu būdu skiriamus tirpalus prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar juose nėra matomų dalelių, ar nepakitusi jų spalva. Nevartokite tirpalo, jeigu pakitusi jo spalva arba jeigu jame yra matomų dalelių.

Tik vienkartiniam vartojimui. Ampulėje likusį nesuvartotą vaistinį preparatą išmeskite. Nelaikykite nesuvartotos dozės vėlesniam vartojimui.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1465/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. Rugpjūtis 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informaciją apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas suderins su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis galutinį kortelės tekstą, kuris bus pateikiamas naujagimių intensyviosios priežiūros skyriuose. Kortelėje turi būti pateikta visuose pagrindinėse naujagimių priežiūros skyriuose, kur vaistinį preparatą planuojama vartoti ir joje turi būti ši pagrindinė informacija:

- Gencebok yra skirtas pirminės apnėjos gydymui;
- gydymas Gencebok turi būti pradėtas naujagimių intensyviosios priežiūros skyriuje prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties naujagimių intensyviosios priežiūros srityje;

- smulkesnė informacija apie įsotinamąsias ir palaikomąsias dozes; taip pat informacija apie tai, kad kofeinas gali susikaupti pirma laiko gimusiuose naujagimiuose dėl savo ilgo pusinės eliminacijos periodo;
- kofeino dozė, išreikšta kofeino baze, yra pusė kofeino dozės, išreikštos kofeino citratu (10 mg kofeino citrato atitinka 5 mg kofeino bazės), receptuose turi būti aiškiai nurodyta, kad skiriamas kofeino citratas;
- Gencebok sudėtyje yra 10 mg kofeino citrato, o tai atitinka 5 mg kofeino bazės, ir jis turėtų būti vartojamas pagal toliau pateiktą dozavimo sistemą.

	Kofeino citrato dozė (tūris)	Kofeino citrato dozė (mg/kg kūno svorio)	Vartojimo būdas	Dažnumas
Įsotinamoji dozė	2,0 ml/kg kūno svorio	20 mg/kg kūno svorio	Intraveninė infuzija (30 minučių trukmės)	1 kartą
Palaikomoji dozė*	0,5 ml/kg kūno svorio	5 mg/kg kūno svorio	Intraveninė infuzija (10 minučių trukmės) arba per burną	Kas 24 valandas*

*Pradedama lašinti praėjus 24 valandoms po įsotinamosios dozės infuzijos.

- vaistinis preparatas turi būti suvartotas tuoj pat atidarius ampulę, o ampulėje likęs tirpalas išmestas;
- dėl padidėjusios toksiškumo rizikos gali būti reikalinga pamatuoti pradines kofeino koncentracijas plazmoje, jei:
 - o naujagimis buvo anksčiau gydytas teofilinu;
 - o motina prieš gimdymą arba maitindama krūtimi vartojo didelius kofeino kiekius.
- kofeinas ir teofilinas neturi būti vartojamas tuo pačiu metu;
- jei tuo pačiu metu vartojamas kofeinas ir doksapramas, pacientas turi būti atidžiai stebimas;
- papildomas kofeino kiekio plazmoje stebėjimas ir dozės koregavimas gali būti reikalingas esant neišnešiotų kūdikių tokioms rizikos būklėms:
 - o jei kūdikis serga cholestaziniu hepatitu;
 - o jei kūdikiui yra žymus inkstų nepakankamumas;
 - o jei kūdikiui būna traukulių priepuolių;
 - o jei kūdikis serga širdies liga;
 - o jei kūdikio gestacinis amžius mažesnis nei 28 savaitės ir (arba) jo kūno masė mažesnė nei 1000 g, ir ypač, jei yra maitinamas parenteriniu būdu;
 - o jei kūdikiui skiriami vaistai, kurie dalyvauja kofeino metabolizmo procese.
- naujagimiams, kuriems nustatytos širdies ligos, gali atsirasti širdies sutrikimų (įskaitant aritmijas);
- apie visas įtariamas šalutines reakcijas reikia pranešti pagal šalyje galiojančius medicinines praktikos reikalavimus;
- ypač reikia atkreipti dėmesį, jei įtariama, kad su kofeino citrato vartojimu yra susiję traukuliai, traukulių priepuoliai, nekrozinis enterokolitas, kofeino vartojimo nutraukimo simptomai ir požymiai, kliniškai nenormalus naujagimio kūno svorio prieaugio sumažėjimas arba sąveika su kitais mediciniais preparatais. Apie tokias nepageidaujamas reakcijas būtina pranešti <įrašykite vietinį „Gennisium Pharma“ pavadinimą ir adresą>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gencebok 10 mg/ml infuzinis tirpalas
kofeino citratas
(atitinka 5 mg/ml kofeino bazės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 1 ml ampulėje yra 10 mg kofeino citrato (atitinka 5 mg kofeino bazės).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
50 ampulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną
Vartoti per burną
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Atidarius arba praskiedus, vaistą reikia nedelsiant suvartoti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1465/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**AMPULĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Gencebok 10 mg/ml infuzija
kofeino_citratas
(atitinka 5 mg/ml kofeino bazės)
i.v./vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Gencebok 10 mg/ml infuzinis tirpalas kofeino citratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į kūdikio gydytoją.
- Jeigu Jūsų naujagimiui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į kūdikio gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Gencebok ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš kūdikiui vartojant Gencebok
3. Kaip vartoti Gencebok
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Gencebok
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Gencebok ir kam jis vartojamas

Gencebok sudėtyje yra veiklioji medžiaga kofeino citratas, kuris yra centrinės nervų sistemos stimulatorius, priklausantis vaistų, vadinamų metilksantiniais, grupei.

Gencebok skiriamas gydyti neišnešiotų kūdikių kvėpavimo sustojimus (neišnešiotų naujagimių pirminę apnėją).

Neišnešiotų kūdikių kvėpavimas trumpam sustoja dėl to, kad tokio kūdikio kvėpavimo centrai nepakankamai išsivystę.

Įrodyta, jog šis vaistas sumažina epizodų, kuomet trumpam sustoja neišnešiotų naujagimių kvėpavimas, kiekį.

2. Kas žinotina prieš kūdikiui vartojant Gencebok

Gencebok vartoti negalima:

- jeigu Jūsų naujagimis alergiškas kofeino citratui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo kūdikio gydytoju, prieš kūdikiui duodant Gencebok.

Prieš pradėdami neišnešiotų kūdikių apnėjos gydymą vaistu Gencebok reikia iširti, ar apnėjos nesukelia kitos priežastys. Jeigu yra kitų apnėją sukeliančių ligų, Jūsų kūdikio gydytojas turi jas tinkamai gydyti.

Gencebok reikia skirti atsargiai. Pasakykite savo kūdikio gydytojui:

- jeigu Jūsų naujagimiui būna traukulių;
- jeigu Jūsų naujagimis serga bet kokia širdies liga;
- jeigu Jūsų naujagimis serga kepenų arba inkstų liga;
- jeigu Jūsų naujagimis dažnai atpylinėja (tai vadinama regurgitacija);
- jeigu Jūsų naujagimis daugiau nei įprastai šlapinasi;
- jeigu Jūsų naujagimis priauga per mažai svorio arba mažiau valgo;

- Jeigu Jūs (mama) prieš gimdymą vartojote kofeino.

Kiti vaistai ir Gencebok

Jeigu jūsų kūdikis vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo kūdikio gydytojui.

Praneškite kūdikio gydytojui, jeigu Jūsų naujagimis jau buvo gydytas teofilinu. Gydomo Gencebok metu neduokite kūdikiui kitų vaistų, prieš tai nepasitarę su kūdikio gydytoju. Gydytojas gali pakeisti šių vaistų dozę arba vietoje jų skirti kitų vaistų:

- teofilino (skiriamo gydyti kvėpavimo sutrikimus);
- doksapramo (skiriamo gydyti kvėpavimo sutrikimus);
- cimetidino (skiriamo gydyti skrandžio ligas);
- ketokonazolo (skiriamo gydyti grybelines infekcijas);
- fenobarbitalio (skiriamo gydyti epilepsiją);
- fenitoino (skiriamo gydyti epilepsiją).

Šis vaistas gali padidinti sunkios žarnyno ligos, kuria sergant išmatose būna kraujo (nekrozinio enterokolito), riziką, jeigu jo skiriama kartu su vaistais nuo skrandžio ligos (pvz., H₂ histamino receptorių blokatoriais arba protonų siurblio inhibitoriais, mažinančiais skrandžio rūgšties išsiskyrimą).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu Jūs (mama) žindote savo kūdikį, kuris vartoja Gencebok, Jums negalima gerti kavos arba vartoti kitų produktų, kuriuose yra daug kofeino, nes kofeinas patenka į motinos pieną.

Gencebok sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Gencebok

Gencebok galima skirti tik intensyviosios naujagimių priežiūros skyriuje, kuriame yra atitinkamos pacientų tyrimo ir stebėjimo priemonės. Gydomą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam intensyviosios naujagimių priežiūros patirties.

Dozė

Jūsų kūdikio gydytojas skirs atitinkamą vaisto Gencebok kiekį, priklausomai nuo Jūsų kūdikio kūno masės. Pradinė dozė yra 20 mg vienam kūno masės kg (atitinka 2 ml vienam kūno masės kg). Palaikomoji dozė yra 5 mg vienam kūno masės kg (atitinka 0,5 ml vienam kūno masės kg) kas 24 valandas.

Vartojimo būdas ir metodas

Gencebok bus skiriamas kontroliuojamosios infuzijos būdu naudojant švirkštinę infuzijos siurbį arba kitą dozuojančią infuzijos prietaisą. Šis metodas dar vadinamas lašeline.

Tam tikros dozės (palaikomosios dozės) gali būti skiriamos per burną.

Gali būti, kad gydymo metu Jūsų kūdikio gydytojas nuspręs, kad reikia periodiškai tikrinti kofeino kiekį kūdikio kraujyje. Tai atliekama siekiant išvengti toksinio poveikio.

Gydymo trukmė

Jūsų kūdikio gydytojas tiksliai nuspręs, kiek laiko Jūsų naujagimiui reikės vartoti Gencebok.

Jei Jūsų kūdikiui apnėjos priepuolių nebus 5–7 dienas, gydytojas nutrauks gydymą.

Jeigu Jūsų kūdikis gavo per didelę Gencebok dozę

Jeigu Jūsų naujagimis (-ė) gavo daugiau kofeino citrato, nei reikia, jam (jai) gali pasireikšti šie simptomai: karščiavimas, pagreitėjęs kvėpavimas (tachipnėja), nervingumas, raumenų drebėjimas, vėmimas, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija), sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (hipokalemija), padidėjęs tam tikros cheminės medžiagos (vadinamos šlapalu arba karbamidu) kiekis kraujyje, padidėjęs tam tikrų kraujo kūnelių (leukocitų) kiekis kraujyje ir apopleksijos priepuoliai. Tokiu atveju reikia nedelsiant nutraukti gydymą vaistu Gencebok, o Jūsų kūdikio gydytojas turi gydyti perdozavimo simptomus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo kūdikio gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Be to, sunku atskirti šalutinį poveikį nuo komplikacijų, kurias dažnai patiria neišnešioti kūdikiai, ir nuo ligos komplikacijų.

Gydymo Gencebok metu Jūsų naujagimiui (-ei) gali pasireikšti tokios reakcijos:

Rimti šalutinio poveikio reiškiniai

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnio negalima įvertinti pagal turimus duomenis

- Sunki žarnyno liga, kuria sergant išmatose būna kraujo (nekrozinis enterokolitas).

Toliau pateikti kiti šalutinio poveikio reiškiniai, kuriuos jūsų kūdikio gydytojas taip pat gali laikyti sunkiais, atsižvelgiant į bendrą klinikinį vertinimą.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- vietinės uždegiminės reakcijos infuzijos vietoje;
- širdies sutrikimai, pvz., dažnas širdies plakimas (tachikardija);
- cukraus kiekio kraujyje arba serume pokyčiai (hiperglikemija).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- centrinės nervų sistemos stimuliavimas, pvz., traukuliai;
- širdies sutrikimai, pvz., sutrikęs širdies plakimas (aritmija).

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- alerginės reakcijos.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnio negalima įvertinti pagal turimus duomenis:

- kraujotakos infekcija (sepsis);
- cukraus kiekio kraujyje arba serume pokyčiai (hipoglikemija), sulėtėjęs augimas, maisto netoleravimas;
- centrinės nervų sistemos stimuliavimas, pvz., irzlumas, nervingumas ir neramumas; smegenų pažeidimas;
- apkurtimas;
- atpylinėjimas (regurgitacija), iš skrandžio atsiurbiamo turinio kiekio padidėjimas;
- šlapimo kiekio padidėjimas, tam tikrų medžiagų (natrio ir kalcio) kiekio šlapime padidėjimas;
- kraujo tyrimų pokyčiai (sumažėjęs hemoglobino kiekis po ilgalaikio gydymo ir sumažėjęs skydliaukės hormonų kiekis gydymo pradžioje).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų naujagimiui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite kūdikio gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai, naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Gencebok

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“/ „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Visas ampules su parenteriniu būdu (ne per virškinimo traktą) vartojamu tirpalu prieš vartojimą būtina apžiūrėti, ar nėra matomų dalelių. Atidarius ampulę, vaistinį preparatą reikia nedelsiant suvartoti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Gencebok sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kofeino citratas.

Kiekviename ml yra 10 mg kofeino citrato (atitinka 5 mg/ml kofeino bazės).

Kiekvienoje 1 ml ampulėje yra 10 mg kofeino citrato (atitinka 5 mg/ml kofeino bazės).

Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis, natrio citratas ir injekcinis vanduo.

Gencebok išvaizda ir kiekis pakuotėje

Gencebok yra infuzinis tirpalas.

Gencebok yra skaidrus ir bespalvis tirpalas, tiekiamas stiklinėse ampulėse, pažymėtose 2 mėlynais žiedais. Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra 50 ampulių.

Registruotojas

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - Prancūzija

Gamintojas (atsakingas už serijos išleidimą)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Pancūzija

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles (Bâtiment E)

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles

Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Lietuva

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu

България

Gennisium Pharma

Тел.: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Luxembourg/Luxemburg

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Česká republika

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Danmark**

Nordic Prime ApS

Tlf.: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Deutschland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Eesti**

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu**Ελλάδα**

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

info@specialtytherapeutics.gr**España**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**France**

Gennisium Pharma

Tél: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Hrvatska**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Ireland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Ísland**

Nordic Prime ApS

Sími: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Magyarország**

Gennisium Pharma

Tel.: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Malta**

Cherubino

Tel: +365 2134 3270

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

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Norge**

Nordic Prime ApS

Tlf: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Österreich**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Polska**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Portugal**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**România**

Euromedex

Tel: 0745.038.006

medinfo_romania@euromedex.com**Slovenija**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Slovenská republika**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Išsamią informaciją rasite pridėtoje Gencebok preparato charakteristikų santraukoje.