

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gencebok 10 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 10 mg kofeīna citrāta (Coffeini citras) (atbilst 5 mg kofeīna).

Katra 1 ml ampula satur 10 mg kofeīna citrāta (Coffeini citras) (atbilst 5 mg kofeīna).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains ūdens šķīdums ar pH=4,8 un 65 līdz 95 mOsm/kg osmolalitāti.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Primāras apnojas ārstēšanai priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar kofeīna citrātu jāuzsāk ārstā, kuram ir pieredze jaundzimušo intensīvajā terapijā, uzraudzībā. Terapiju drīkst piemērot tikai jaundzimušo intensīvās terapijas blokā, kurā pieejams atbilstošs aprīkojums pacienta uzraudzībai un novērošanai.

Devas

Ieteicamais devu režīms iepriekš neārstētiem zīdaiņiem ir 20 mg kofeīna citrāta piesātinošā deva uz kg ķermeņa masas, kuru ievada lēnas intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, izmantojot infūzijas sūkni-šļirci vai citu tilpumu mērošu infūzijas ierīci. Pēc 24 stundu pārtraukuma var ievadīt uzturošo devu 5 mg uz kg ķermeņa masas lēnas, 10 minūšu ilgas infūzijas veidā ik pēc 24 stundām. Alternatīvi uzturošo devu 5 mg uz kg ķermeņa masas var lietot iekšķīgi, piemēram, caur nazogastrālo caurulīti ik pēc 24 stundām.

Ieteicamā kofeīna citrāta piesātinošā deva un uzturošās devas ir norādītas tabulā zemāk, kas sniedz skaidru priekšstatu par injicējamā tilpuma un ievadāmās devas, kas izteiktas kofeīna citrāta veidā, attiecību. Deva, kas izteikta kofeīna bāzes veidā, ir viena puse no devas, kas izteikta kofeīna citrāta veidā (10 mg kofeīna citrāta atbilst 5 mg kofeīna bāzes).

	Kofeīna citrāta deva (tilpums)	Kofeīna citrāta deva (mg/kg ķermeņa masas)	Ievadīšanas veids	Ievadīšanas biežums
Piesātinošā deva	2,0 ml/kg ķermeņa masas	20 mg/kg ķermeņa masas	Intravenoza infūzija (30 minūšu laikā)	Vienu reizi
Uzturošā deva*	0,5 ml/kg ķermeņa masas	5 mg/kg ķermeņa masas	Intravenoza infūzija (10 minūšu laikā) vai iekšķīgi	Ik pēc 24 stundām*

* Sākot ar 24 stundām pēc piesātinošās devas ievadīšanas

Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem neatbilstošas klīniskas atbildes reakcijas gadījumā uz ieteicamo piesātinošo devu pēc 24 stundām var ievadīt otru piesātinošo devu - maksimāli 10 -20 mg/kg. Lielāku uzturošo devu (10 mg/kg ķermeņa masas) ievadīšanu var apsvērt neatbilstošas atbildes reakcijas gadījumā, ņemot vērā iespējamo kofeīna uzkrāšanos dēļ tā ilgā eliminācijas pusperioda priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kā arī progresīvi pieaugošo kofeīna metabolizācijas spēju saistībā ar pēcmenstruālo vecumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskas indikācijas gadījumā jānovēro kofeīna koncentrācija plazmā. Vēlreiz jāizvērtē priekšlaicīgi dzimušo apnojas diagnoze, ja pacientam nerodas adekvāta atbildes reakcija uz otro piesātinošo vai uzturošo devu 10 mg/kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devu pielāgošana un uzraudzība

Periodiski var būt nepieciešams veikt kofeīna koncentrācijas novērošanu visā ārstēšanas laikā gadījumos, kad klīniskā atbildes reakcija nav pilnīga vai tiek novērotas toksicitātes pazīmes.

Papildus tam, pēc ikdienas kofeīna koncentrācijas novērošanas plazmā var būt nepieciešama devu pielāgošana atbilstoši medicīniskajam novērtējumam riska situācijās, piemēram:

- ievērojami priekšlaicīgi dzimuši zīdaiņi (gestācijas vecums < 28 nedēļām un/vai ķermeņa masa <1000 g), it īpaši saņemot parenterālu barošanu;
- zīdaiņi ar aknu un nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu);
- zīdaiņi, kuriem ir krampji;
- zīdaiņi ar zināmu un klīniski nozīmīgu sirds slimību;
- zīdaiņi, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas, kā zināms, ietekmē kofeīna metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- zīdaiņi, kuru mātes lieto kofeīnu, barojot bērnu ar krūti.

Kofeīna koncentrācijas sākuma stāvokļa rādītājus ieteicams noteikt:

- zīdaiņiem, kuru mātes pirms dzemdībām lietojušas lielu kofeīna daudzumu (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- zīdaiņiem, kuri iepriekš ārstēti ar teofilīnu, kura metabolisma rezultātā veidojas kofeīns.

Kofeīnam ir pagarināts eliminācijas pusperiods, lietojot priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kā arī ir iespējama tā uzkrāšanās, tādēļ var būt nepieciešams novērot zīdaiņus, kuri tiek ārstēti ilgstoši (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Asins paraugi novērošanai jāņem tieši pirms nākamās devas ievadīšanas terapeitiski neveiksmīgas atbildes reakcijas gadījumā un 2 līdz 4 stundas pēc iepriekšējās devas ievadīšanas, ja ir aizdomas par toksicitāti.

Lai gan kofeīna terapeitiskā koncentrācija plazmā nav norādīta literatūrā, kofeīna koncentrācija, kas pētījumos bija saistīta ar klīnisku ieguvumu, bija robežās no 8 līdz 30 mg/l, un parasti neradās bažas par lietošanas drošību, ja koncentrācija plazmā bija mazāka par 50 mg/l.

Terapijas ilgums

Nav noteikts optimālais terapijas ilgums. Nesen veikta, plaša, daudzcentru pētījuma ar priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ziņotais vidējais terapijas ilgums bija 37 dienas.

Klīniskajā praksē terapiju parasti turpina, līdz zīdāinis sasniedzis 37 nedēļu pēcmenstruālo vecumu, kad priekšlaicīgi dzimuša zīdaiņa apnoja parasti izbeidzas spontāni. Tomēr šo robežrādītāju var nākties pārskatīt atbilstoši klīniskajam novērtējumam katrā individuālā gadījumā atkarībā no atbildes reakcijas uz terapiju, apnojas epizožu turpināšanos, neskatoties uz veikto ārstēšanu, vai citiem klīniskiem apsvērumiem. Kofeīna citrāta ievadīšanu ieteicams pārtraukt, ja pacientam 5-7 dienas nav novērotas nopietnas apnojas lēkmes.

Ja pacientam ir apnojas recidīvs, kofeīna citrāta ievadīšanu var atsākt no jauna, vai nu ievadot uzturošo devu, vai pusi piesātinošās devas, atkarībā no laika, kas pagājis kopš kofeīna citrāta ievadīšanas pārtraukšanas līdz apnojas recidīva rašanās brīdim.

Tā kā šajā pacientu grupā kofeīna eliminācija notiek lēni, pārtraucot ārstēšanu, nav nepieciešama pakāpeniska devas samazināšana.

Tā kā pastāv atkārtotas apnojas rašanās risks pēc kofeīna citrāta lietošanas pārtraukšanas, pacienta novērošana jāturpina vēl apmēram vienu nedēļu.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Pieredze par lietošanu pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā nevēlamās blakusparādības nelielam skaitam ļoti priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu ar nieru/aknu darbības traucējumiem novēroja biežāk nekā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem bez orgānu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumu gadījumā pastāv lielāka uzkrāšanās iespēja. Nepieciešama mazāka kofeīna citrāta uzturošā dienas deva, un deva jāpielāgo kofeīna koncentrācijas rādītājiem plazmā.

Ievērojami priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīna klīrenss nav atkarīgs no aknu darbības. Kofeīna metabolisms aknās veidojas strauji pieaugošā ātrumā nedēļās, kas seko dzimšanai, un vecākiem zīdaiņiem aknu slimības gadījumā var būt nepieciešams novērot kofeīna koncentrāciju plazmā, kā arī var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Kofeīna citrātu var ievadīt intravenozas infūzijas veidā vai iekšķīgi. Šīs zāles nedrīkst ievadīt intramuskulāras, subkutānas, intratekālas vai intraperitoneālas injekcijas veidā.

Ievadot intravenozi, kofeīna citrāts jāievada kontrolētas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot vienīgi infūzijas sūkni-šļirci vai citu tilpumu mērošu infūzijas ierīci. Kofeīna citrātu var lietot neatšķaidītu vai atšķaidītu ar steriliem infūziju šķīdumiem, piemēram, 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu vai 100 mg/ml (10%) kalcija glikonātu uzreiz pēc ievilkšanas no ampulas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Apnoja

Priekšlaicīgi dzimušo apnoja ir bezizņēmuma diagnoze. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jāizslēdz vai atbilstoši jāizārstē citi apnoju izraisīti stāvokļi (piemēram, centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi, primāra plaušu slimība, anēmija, sepse, metabolisma traucējumi, kardiovaskulāras patoloģijas vai obstruktīva apnoja). Atbildes reakcijas trūkums uz kofeīna terapiju (kuru, ja nepieciešams, jāapstiprina, nosakot koncentrāciju plazmā) var būt cita apnojas cēloņa indikācija.

Kofeīna patēriņš

Jaundzimušajiem, kuru mātes pirms dzemdībām lietojušas lielu kofeīna daudzumu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jānosaka kofeīna sākuma koncentrācija plazmā, jo kofeīns viegli šķērso placentāro barjeru un iekļūst augļa asinsritē (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Jaundzimušo mātes, kuras baro bērnu ar krūti, kofeīna terapijas laikā nedrīkst lietot kofeīnu saturošu pārtiku un dzērienus, kā arī zāles, kas satur kofeīnu (skatīt 4.6. apakšpunktu), jo kofeīns izdalās mātes pienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Teofilīns

Jaundzimušajiem, kuri iepriekš ārstēti ar teofilīnu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jānosaka sākotnējā kofeīna koncentrācija plazmā, jo priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem teofilīna metabolisma rezultātā veidojas kofeīns.

Krampji

Kofeīns ir centrālo nervu sistēmu stimulējošs līdzeklis, un ir ziņots, ka kofeīna pārdozēšana izraisījusi krampjus. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot kofeīna citrātu jaundzimušajiem ar krampjiem.

Kardiovaskulāras reakcijas

Publikācijās par pētījumiem ir norādīts, ka kofeīns paātrina sirdsdarbību, palielina kreisā kambara izsviedies frakciju un sistoles tilpumu. Tādēļ kofeīna citrāts piesardzīgi jālieto jaundzimušajiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību. Ir pierādīts, ka kofeīns jutīgiem cilvēkiem izraisa tahiaritmijas. Jaundzimušajiem tā parasti ir vienkārša sinusa tahikardija. Ja pirms bērna piedzimšanas ar kardiokogrāfu (KTG) reģistrēti neparasti sirds ritma traucējumi, kofeīna citrāts jālieto piesardzīgi.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Kofeīna citrāts priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem jāievada piesardzīgi. Pēcreģistrācijas drošuma pētījumā nevēlamās blakusparādības nelielam skaitam ļoti priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu ar nieru/aknu darbības traucējumiem novēroja biežāk nekā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem bez orgānu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Šajā pacientu grupā devas jāpielāgo, veicot kofeīna koncentrācijas novērošanu plazmā, lai izvairītos no toksicitātes.

Nekrotizējošs enterokolīts

Nekrotizējošs enterokolīts bieži izraisa priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu saslīmstību un mirstību. Ir saņemti ziņojumi par iespējamu metilksantīnu lietošanas saistību ar nekrotizējošā enterokolīta attīstīšanos. Tomēr nav noteikta cēloņsakarība starp kofeīna vai citu metilksantīnu lietošanu un nekrotizējošo enterokolītu. Tāpat kā visi priekšlaicīgi dzimušie zīdaiņi, uzmanīgi jānovēro arī tie, kurus ārstē ar kofeīna citrātu, lai noteiktu, vai neattīstās nekrotizējošais enterokolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kofeīna citrāts piesardzīgi jālieto zīdaiņiem ar gastroezofageālo refluksa slimību, jo terapija šo stāvokli var saasināt.

Kofeīna citrāts izraisa vispārēju metabolisma pastiprināšanos, kas var palielināt enerģiju un līdz ar to arī nepieciešamību pēc barības ārstēšanas laikā.

Kofeīna citrāta inducētā diurēze un elektrolītu zudums var radīt nepieciešamību koriģēt šķidruma un elektrolītu līmeņa traucējumus.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīns un teofilīns mijiedarbojas, savstarpēji pārveidojot viens otru. Šīs aktīvās vielas nedrīkst lietot vienlaicīgi.

Cilvēkiem citohroms P450 1A2 (CYP1A2) ir galvenais kofeīna metabolismā iesaistītais enzīms. Tādēļ kofeīns spēj mijiedarboties ar aktīvajām vielām, kuras ir CYP1A2 substrāti, nomākt CYP1A2 vai inducēt CYP1A2. Tomēr kofeīna metabolisms priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ir ierobežots neattīstītās aknu enzīmu sistēmas dēļ.

Lai gan pieejams neliels informācijas daudzums par kofeīna mijiedarbību ar citām aktīvajām vielām priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, var būt nepieciešams samazināt kofeīna citrāta devas, lietojot to pēc vienlaicīgas tādu aktīvo vielu lietošanas, par kurām ziņots, ka tās palēnina kofeīna elimināciju pieaugušajiem (piemēram, cimetidīns un ketokonazols), un var būt nepieciešama kofeīna citrāta devu palielināšana pēc vienlaicīgas tādu aktīvo vielu lietošanas, kuras paātrina kofeīna elimināciju (piemēram, fenobarbitāls un fenitoīns). Ja pastāv šaubas par iespējamo mijiedarbību, jānosaka kofeīna koncentrācija plazmā.

Tā kā pārmērīga baktēriju savairošanās zarnās ir saistīta ar nekrotizējošā enterokolīta attīstīšanos, vienlaicīga kofeīna citrāta un tādu zāļu, kas nomāc kuņģa skābes izdalīšanos (antihistamīna H2 receptoru blokatoru vai protona sūkņa inhibitoru), lietošana teorētiski var palielināt nekrotizējošā enterokolīta rašanās risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Vienlaicīga kofeīna un doksaprama lietošana var pastiprināt to stimulējošo iedarbību uz kardiorespiratoro un centrālo nervu sistēmu. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, rūpīgi jānovēro sirdsdarbība un asinsspiediens.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumos ar dzīvniekiem lielas kofeīna devas bija embriotoksiskas un teratogēnas. Šāda veida iedarbību nevar attiecināt uz islaicīgu ievadīšanu priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Kofeīns izdalās mātes pienā un viegli šķērso placentāro barjeru, un iekļūst augļa asinsritē (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Jaundzimušo mātes, kuras baro bērnu ar krūti, kofeīna terapijas laikā nedrīkst lietot kofeīnu saturošu pārtiku un dzērienus, kā arī zāles, kas satur kofeīnu.

Jaundzimušajiem, kuru mātes pirms dzemdībām lietojušas lielu kofeīna daudzumu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar kofeīna citrātu jānosaka sākotnējā kofeīna koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotā ietekme uz reproduktivitāti nav būtiska šīs indikācijas gadījumā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Zināmā kofeīna un citu metilksantīnu farmakoloģiskā un toksikoloģiskā iedarbība ļauj paredzēt iespējamās kofeīna citrāta izraisītās nevēlamās blakusparādības. Aprakstītās blakusparādības ietver krampjus, centrālās nervu sistēmas (CNS) stimulāciju, piemēram, uzbudinājumu, nemieru un trīci, sirdsdarbības traucējumus, piemēram, tahikardiju, aritmiju, hipertensiju un palielinātu sistoles tilpumu un vielmaiņas un uztures traucējumus, piemēram, hiperglikēmiju. Šīs blakusparādības ir atkarīgas no devas, un var būt nepieciešama koncentrācijas noteikšana plazmā, kā arī devas samazināšana.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ilggadīgi un nesep publicētā literatūrā un pēcreģistrācijas drošuma pētījumā aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kas var tikt attiecinātas uz kofeīna citrātu, ir uzskaitītas zemāk, atbilstoši orgānu sistēmām un ieteiktā termina (MedDRA).

Sastopamības biežuma iedalījums ir definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmas grupa	Nevēlamā blakusparādība	Sastopamības biežums
Infekcijas un infestācijas	Sepse	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas	Reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija	Bieži
	Hipoglikēmija, neattīstīšanās, nepanesība pret barošanu	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Krampji	Retāk
	Uzbudinājums, trīce, nemiers, smadzeņu bojājumi	Nav zināmi
Ausu un labirinta bojājumi	Kurlums	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija,	Bieži
	Aritmija	Retāk
	Pastiprināta kreisā kambara izviede un palielināts sistoles tilpums	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Atvemšana, palielināts kuņģa aspirāta daudzums, nekrotizējošs enterokolīts	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Flebīts infūzijas vietā, iekaisums infūzijas vietā	Bieži
Izmeklējumi	Palielināta urīna izdalīšanās, paaugstināts nātrija un kalcija līmenis urīnā, pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts tiroksīna līmenis	Nav zināmi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nekrotizējošs enterokolīts bieži izraisa priekšlaicīgi dzimušo zīdaiņu saslimstību un mirstību. Ir saņemti ziņojumi par iespējamu metilksantīnu lietošanas saistību ar nekrotizējošā enterokolīta attīstīšanos. Tomēr nav noteikta cēloņsakarība starp kofeīna vai citu metilksantīnu lietošanu un nekrotizējošo enterokolītu. Dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā ar kofeīna citrātu 85 priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (skatīt 5.1. apakšpunktu) nekrotizējošais enterokolīts aizklātajā pētījuma fāzē tika diagnosticēts diviem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar aktīvo vielu, un vienam, kurš saņēma placebo, un trim zīdaiņiem pētījuma atklātajā fāzē. Trīs no zīdaiņiem, kuriem pētījuma laikā radās nekrotizējošais enterokolīts, nomira. Plašā daudzcentru pētījumā (n=2006), pētot ilgtermiņa ietekmi priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar kofeīna citrātu (skatīt 5.1. apakšpunktu), netika novērots palielināts nekrotizējošā enterokolīta sastopamības biežums kofeīna citrāta grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Tāpat kā visi priekšlaicīgi

dzimušie zīdaiņi, rūpīgi jānovēro tie, kurus ārstē ar kofeīna citrātu, lai noteiktu, vai neattīstās nekrotizējošais enterokolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika novēroti smadzeņu bojājumi, krampji un kurlums, taču biežāk tie radās placebo grupā.

Kofeīns var nomākt eritropoetīna sintēzi un tādējādi ilgstošas terapijas gadījumā pazemināt hemoglobīna līmeni.

Uzsākot terapiju, zīdaiņiem novērota pārejoša tiroksīna (T4) līmeņa pazemināšanās, bet uzturošās terapijas laikā šāds līmenis nesaglabājas.

Pieejamā informācija neliecina, ka, ārstējot jaundzimušos ar kofeīnu, rastos jebkādas ilglaicīgas nevēlamās reakcijas, kas ietekmē neiroloģisko attīstību, nespēju attīstīties, izraisa kardiovaskulārās, kuņģa-zarnu trakta vai endokrīnās sistēmas traucējumus. Nešķiet, ka kofeīns saasina cerebrālo hipoksiju vai izraisa tās radīto bojājumu pastiprināšanos, lai gan šādu iespēju nevar izslēgt.

Citas īpašas populācijas

Pēc reģistrācijas drošuma pētījumā ar 506 priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar kofeīna citrātu, par 31 ļoti priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņu ar nieru/aknu darbības traucējumiem ieguva drošuma datus. Nevēlamās blakusparādības apakšgrupā ar orgānu darbības traucējumiem novēroja biežāk nekā zīdaiņiem bez orgānu darbības traucējumiem. Pārsvārā ziņoja par sirds funkcijas traucējumiem (tahikardiju, tai skaitā vienu aritmijas gadījumu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc pārdozēšanas publikācijās norādītā kofeīna koncentrācija plazmā bija robežās no apmēram 50 mg/l līdz 350 mg/l.

Simptomi

Literatūrā aprakstītās pazīmes un simptomi pēc kofeīna pārdozēšanas priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ietver hiperglikēmiju, hipokaliēmiju, nelielu ekstremitāšu trīci, nemieru, hipertoniiju, opistotonusu, toniski kloniskas kustības, krampjus, tahipnoju, tahikardiju, vemšanu, kuņģa kairinājumu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, drudzi, trīci, paaugstinātu urīnvielas līmeni asinīs un palielinātu balto asinsšūnu skaitu, bezmērķīgas žokļu un lūpu kustības. Ziņots par vienu pārdozēšanas gadījumu, kuru padarīja komplikētāku iekšēja sirds kambara asiņošana un ilgstoši neiroloģiski traucējumi. Saistībā ar kofeīna pārdozēšanu priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem nav ziņots par nāves gadījumiem.

Ārstēšana

Kofeīna pārdozēšanas terapija galvenokārt ir simptomātiska un atbalstoša. Jānovēro kālija un glikozes koncentrācija plazmā un jākorģē hipokaliēmija un hiperglikēmija. Novērots, ka pēc apmaiņas asins pārliešanas kofeīna koncentrācija plazmā samazinās. Krampjus var ārstēt, intravenozi ievadot pretkrampju līdzekļus (diazepāmu vai barbiturātus, piemēram, nātrija pentobarbitālu vai fenobarbitālu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psihoanaleptiskie līdzekļi, ksantīna atvasinājumi, ATĶ kods: N06BC01

Darbības mehānisms

Kofeīns ir strukturāli līdzīgs metilksantīniem teofilīnam un teobromīnam.

Tā iedarbība lielākoties tiek piedēvēta adenoīna receptoru, gan A₁, gan A_{2A} apakštipa, antagonismam, kas pierādīts receptoru saistīšanās pētījumos un novērojot koncentrācijā, kas līdzinās tai, kas šīs indikācijas gadījumā tiek panākta terapeitiski.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kofeīns galvenokārt iedarbojas kā CNS stimulējošs līdzeklis. Uz šāda veida iedarbību pamatojas kofeīna izmantošana priekšlaicīgi dzimušo apnojas terapijā, ko nodrošina vairāki mehānismi, tajā skaitā: (1) elpošanas centra stimulācija, (2) palielināts minūtes ieelpas tilpums, (3) pazemināts hiperkapnijas rašanās sliekšnis, (4) pastiprināta atbildes reakcija pret hiperkapniju, (5) paaugstināts skeleta muskuļu tonuss, (6) samazināts diafragmas vājums, (7) palielināts metabolisma apjoms un (8) palielināts skābekļa patēriņš.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kofeīna citrāta klīniskā efektivitāte tika izvērtēta daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā, kurā tika salīdzināta kofeīna citrāta un placebo iedarbība 85 priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem (gestācijas vecums 28 līdz <33 nedēļas) ar priekšlaicīgi dzimušo apnoju. Zīdaiņiem intravenozi tika ievadīta 20 mg/kg kofeīna citrāta piesātinošā deva. Pēc tam tika ievadīta uzturošā kofeīna citrāta deva 5 mg/kg dienā vai nu intravenozi, vai iekšķīgi (caur barošanas caurulīti) līdz pat 10-12 dienām. Protokols pieļāva zīdaiņiem kā glābšanas terapiju izmantot ārstēšanu ar atklātā marķējuma kofeīna citrātu, ja netika panākta apnojas kontrole. Šajā gadījumā zīdaiņiem tika ievadīta otra piesātinošā deva – 20 mg/kg kofeīna citrāta pēc 1. ārstēšanas dienas un pirms 8. ārstēšanas dienas.

Kofeīna citrāta grupā bija vairāk dienu bez jebkādam apnojas pazīmēm (3,0 dienas pret 1,2 dienām placebo grupā; p=0,005), kā arī bija procentuāli lielāks to pacientu skaits, kuriem apnoja neradās ≥ 8 dienas (22% kofeīna grupā pret 0% placebo grupā).

Nesenā placebo kontrolētā, plašā daudzcentru pētījumā (n=2006) tika pētīta īstermiņa un ilgtermiņa (18-21 mēnesis) ietekme uz priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, kurus ārstēja ar kofeīna citrātu. Zīdaiņi, kuri gadījumatlasē tika iedalīti kofeīna citrāta grupā, saņēma intravenozu piesātinošo devu 20 mg/kg, bet pēc tam uzturošās devas - 5 mg/kg dienā. Ja apnoja neizzuda, dienas devu varēja palielināt maksimāli līdz 10 mg/kg kofeīna citrāta. Uzturošās devas tika pielāgotas katru nedēļu, mainoties ķermeņa masai, kā arī tās varēja ievadīt iekšķīgi, tiklīdz zīdaiņis spēja panest pilnībā parenterālu barošanu. Kofeīna terapijas rezultātā samazinājās bronhopulmonālās displāzijas rašanās biežums [iespējamības attiecība (95% TI) 0,63 (0,52 līdz 0,76)] un uzlabojās izdzīvošanas rādītāji bez neiroloģiskās attīstības traucējumiem [iespējamības attiecība (95% TI) 0,77 (0,64 līdz 0,93)].

Kofeīna iedarbības apjoms un ievirze attiecībā uz nāves gadījumiem un traucējumiem bija atšķirīgi atkarībā no zīdaiņiem nepieciešamā elpošanas atbalsta gadījumatlasēs posmā, liecinot, ka labākus rezultātus guva zīdaiņi, kuriem bija respiratorais atbalsts [rezultātus attiecībā uz nāves gadījumiem un traucējumiem skatīt tabulā zemāk, iespējamības attiecība (95% TI)].

Nāve vai traucējumi atbilstoši respiratorā atbalsta apakšgrupai, iesaistoties pētījumā

Apakšgrupas	Iespējamības attiecība (95% TI)
Bez atbalsta	1,32 (0,81 līdz 2,14)
Neinvazīvs atbalsts	0,73 (0,52 līdz 1,03)
Endotraheālā caurulīte	0,73 (0,57 līdz 0,94)

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kofeīna citrāts viegli disociē ūdens šķīdumā. Ievadot infūzijas veidā vai iekšķīgi, citrāta molekulas daļas tiek ātri metabolizētas.

Uzsūkšanās

Kofeīna iedarbība sākas dažu minūšu laikā pēc kofeīna citrāta infūzijas uzsākšanas. Pēc iekšķīgas 10 mg/kg ķermeņa masas kofeīna bāzes ievadīšanas priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, maksimālā kofeīna koncentrācija plazmā (C_{max}) bija robežās no 6 līdz 10 mg/l, bet vidējais, maksimālās plazmas koncentrācijas sasniegšanas laiks (t_{max}) bija robežās no 30 minūtēm līdz 2 stundām. Uzsūkšanās apjoms netiek ietekmēts, ja bērnu baro no pudelītes, bet t_{max} var būt ilgāks.

Izkliede

Pēc kofeīna citrāta ievadīšanas kofeīns ātri izplatās smadzenēs. Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīna koncentrācija cerebrānajā šķīdumā ir apmēram līdzīga koncentrācijai plazmā. Vidējais kofeīna izkļūdes tilpums (V_d) zīdaiņiem (0,8-0,9 l/kg) ir nedaudz lielāks nekā pieaugušajiem (0,6 l/kg). Nav pieejama informācija par saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām jaundzimušajiem un zīdaiņiem. Ziņots, ka pieaugušajiem *in vitro* novērotā vidējā saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 36%.

Kofeīns viegli šķērso placentāro barjeru un iekļūst augļa asinsritē, kā arī izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem kofeīna metabolisms ir ļoti ierobežots neizveidojušās aknu enzīmu sistēmas dēļ, un vairums aktīvās vielas izdalās ar urīnu. Vecākiem indivīdiem kofeīna biotransformācijā ir iesaistīts aknu citohroms P450 1A2 (CYP1A2).

Lietojot priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem, ziņots par kofeīna un teofilīna mijiedarbību, savstarpēji pārveidojoties; kofeīna līmenis pēc teofilīna ievadīšanas ir apmēram 25% no teofilīna līmeņa, un sagaidāms, ka apmēram 3-8% ievadītā kofeīna pārvērtīsies teofilīnā.

Eliminācija

Jauniem zīdaiņiem kofeīna izdalīšanās notiek daudz lēnāk nekā pieaugušajiem neattīstītās aknu un/vai nieru darbības dēļ. Jaundzimušajiem kofeīna klīrenss gandrīz pilnībā notiek caur nierēm. Kofeīna vidējo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) un frakciju, kas neizmainītā veidā izdalās ar urīnu (A_e) zīdaiņiem, var apgrieztā secībā attiecināt uz gestācijas vecumu/zīdaiņa pēcmenstruālo vecumu. Jaundzimušajiem $t_{1/2}$ ir apmēram 3-4 dienas, bet A_e ir apmēram 86% (6 dienu laikā). 9 mēnešu vecumā kofeīna metabolisms ir apmēram līdzīgs tam, kas novērojams pieaugušajiem ($t_{1/2} = 5$ stundas un $A_e = 1\%$).

Nav veikti kofeīna farmakokinētikas pētījumi jaundzimušajiem ar aknu vai nieru mazspēju.

Ņemot vērā palielināto uzkrāšanās risku, nopietnu nieru darbības traucējumu gadījumā nepieciešams samazināt uzturošo kofeīna dienas devu, kā arī, nosakot devas, jāvadās no kofeīna koncentrācijas rādītājiem asinīs. Priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem ar holestātisko hepatītu tika novērots pagarināts kofeīna eliminācijas pusperiods un koncentrācijas, kas pārsniedz normālos mainīgos robežrādītājus, paaugstināšanās plazmā, tādējādi, nosakot devas šiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par kofeīna atkārtotu devu toksicitāti neliecina par būtisku risku cilvēkam. Tomēr, lietojot lielas devas, grauzējiem radās krampji. Lietojot terapeitiskās devās, jaundzimušām žurkām radās izmaiņas uzvedībā, visticamāk, tas notika pastiprinātas adenoīna receptora ietekmes rezultātā, kas saglabājās arī visu dzīves laiku. Ir pierādīts, ka kofeīns nerada mutagēnu vai

onkogēnu risku. Pētījumos ar dzīvniekiem novērotais teratogēnais potenciāls un ietekme uz reproduktivitāti nav būtisks šīs indikācijas gadījumā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts
Nātrija citrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienlaicīgi, izmantojot to pašu intravenozo caurulīti, ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc ampulas atvēršanas šīs zāles jālieto nekavējoties.

Pierādītā atšķaidīta šķīduma ķīmiskā un fizikālā saderība ir 24 stundas, uzglabājot 25°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa, ievadot kopā ar infūziju šķīdumiem, šīs zāles jālieto nekavējoties pēc aseptiskas atšķaidīšanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīga I klases stikla 1 ml ampula, apzīmēta ar 2 zilās krāsas gredzeniem.
Iepakojumā 50 ampulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Rīkojoties ar zālēm, visu laiku stingri jāievēro aseptisku paņēmieni izmantošana, jo tām nav pievienots konservants.

Gencebok pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tas nesatur daļiņas un nav mainījies krāsu. Ampulas, kas satur šķīdumu, kas mainījies krāsu vai satur redzamas daļiņas, jāiznīcina.

Gencebok var lietot neatšķaidītu vai atšķaidītu ar steriliem infūziju šķīdumiem, piemēram, 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu, kā arī 100 mg/ml (10%) kalcija glikonātu uzreiz pēc paņemšanas no ampulas.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam. Neatšķaidītie vai atšķaidītie parenterālai lietošanai paredzētie šķīdumi pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai pārlicinātos, ka tie nesatur daļiņas un nav mainījuši krāsu. Nelietojiet šķīdumu, ja tas mainījies krāsu vai tajā parādījušās daļiņas.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietoto šķīdumu, kas palicis ampulā, jāiznīcina. Nedrīkst saglabāt neizlietotā šķīduma pārpalikumus ievadīšanai vēlāk.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1465/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 19. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PADZ)

Šo zāļu PADZ iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Riska mazināšanas papildu pasākumi

RAĪ jāvienojas ar kompetentajām nacionālajām institūcijām par galīgo, kartītē ietveramo tekstu, kas piemērots attēlošanai jaundzimušo intensīvās terapijas blokos. Kartītē jāietver turpmāk minētie pamataspekti, un jānodrošina tās pieejamība visos jaundzimušo intensīvās terapijas blokos, kur šīs zāles visticamāk tiks lietotas pēc to laišanas tirdzniecībā:

- ka Gencebok ir paredzēts lietot primārās apnojas ārstēšanā;
- ka Gencebok terapija jāveic jaundzimušo intensīvās terapijas blokā un tā jāuzsāk un jāpārtrauc ārstam, kuram ir pieredze jaundzimušo intensīvajā terapijā;
- detalizēta informācija par piesātinošo un uzturošajām devām un iespējamo kofeīna uzkrāšanos priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem tā ilgā eliminācijas pusperioda dēļ;
- ka kofeīna deva, kas izteikta kofeīna bāzes veidā, ir viena puse no devas, kas izteikta kofeīna citrāta veidā (10 mg kofeīna citrāta atbilst 5 mg kofeīna bāzes), un nozīmējot šo zāļu lietošanu, skaidri jānorāda, ka jāievada kofeīna citrāts;
- ka Gencebok satur 10 mg kofeīna citrāta, kas atbilst 5 mg kofeīna bāzes, un tas ir jāievada atbilstoši šādai dozēšanas shēmai:

	Kofeīna citrāta deva (tilpums)	Kofeīna citrāta deva (mg/kg ķermeņa masas)	Ievadīšanas veids	Ievadīšanas biežums
Piesātinošā deva	2,0 ml/kg ķermeņa masas	20 mg/kg ķermeņa masas	Intravenoza infūzija (30 minūšu laikā)	Vienu reizi
Uzturošā deva*	0,5 ml/kg ķermeņa masas	5 mg/kg ķermeņa masas	Intravenoza infūzija (10 minūšu laikā) vai iekšķīgi	Ik pēc 24 stundām *

* Sākot ar 24 stundām pēc piesātinošās devas ievadīšanas

- ka šīs zāles jālieto nekavējoties pēc ampulas atvēršanas un neizlietotā, ampulā palikusī daļa jāiznīcina;
- ka var būt nepieciešama sākotnējās koncentrācijas noteikšana plazmā, jo pastāv paaugstināts toksicitātes risks, ja:
 - o zīdāinis iepriekš ārstēts ar teofilīnu;
 - o māte lietojusi lielu kofeīna daudzumu pirms dzemdībām vai bērna barošanas ar krūti laikā;
- ka nedrīkst vienlaicīgi lietot kofeīnu un teofilīnu;
- ka pacients rūpīgi jānovēro vienlaicīgas kofeīna un doksaprama lietošanas gadījumā;
- ka var būt nepieciešama papildus kofeīna koncentrācijas novērošana plazmā un devas pielāgošana paaugstināta riska situācijās, piemēram, priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem:
 - o ar holestātisku hepatītu;
 - o ar nopietniem nieru darbības traucējumiem;
 - o ar krampjiem;
 - o ar sirds slimību;
 - o gadījumos, kad gestācijas vecums ir mazāks par 28 nedēļām un/vai ķermeņa masa <1000g, it īpaši saņemot parenterālu barošanu;
 - o lietojot vienlaicīgi zāles, par kurām zināms, ka tās ietekmē kofeīna metabolismu;
- ka jaundzimušajiem ar iepriekš esošu sirds slimību var rasties sirdsdarbības traucējumi (tajā skaitā aritmija);
- ka jāziņo par visām nevēlamajām blakusparādībām, par kurām ir aizdomas, saskaņā ar nacionālajām ziņošanas prasībām;

- it īpaši jāziņo par krampju lēkmēm, krampjiem, nekrotizējošo enterokolītu, kofeīna lietošanas atcelšanas simptomiem un pazīmēm, medicīniski patoloģisku zīdaiņa ķermeņa masas pieauguma samazināšanos vai aizdomu gadījumā par mijiedarbību ar citām zālēm saistībā ar kofeīna citrāta lietošanu <ievietot vietējo nosaukumu un Gennisium Pharma adresi>.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gencebok 10 mg/ml šķīdums infūzijām
Coffeini citras
(atbilst 5 mg/ml kofeīna bāzes)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 1 ml ampula satur 10 mg kofeīna citrāta (atbilst 5 mg kofeīna bāzes).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Citronskābes monohidrāts, nātrija citrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
50 ampulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai
Iekšķīgai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai.

6 ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Jālieto nekavējoties pēc atvēršanas vai atšķaidīšanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīciniet visu neizlietoto šķīdumu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1465/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
AMPULAS ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Gencebok 10 mg/ml infūzijām
Coffeini citras
(atbilst 5 mg/ml kofeīna bāzes)
i.v./iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Gencebok 10 mg/ml šķīdums infūzijām Coffeini citras

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju Jūsu jaundzimušā bērna ārstēšanai.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet sava bērna ārstam.
- Ja Jūsu jaundzimušajam bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Gencebok un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Gencebok lietošanas Jūsu bērnam
3. Kā lietot Gencebok
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Gencebok
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Gencebok un kādam nolūkam to lieto

Gencebok satur aktīvo vielu kofeīna citrātu, kas ir centrālo nervu sistēmu stimulējošs līdzeklis, kas pieder zāļu grupai, ko sauc metilksantīniem.

Gencebok lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai priekšlaicīgi dzimušiem bērniem (priekšlaicīgi dzimušo bērnu primārā apnoja).

Šie īsie brīži, kad priekšlaicīgi dzimušais zīdains pārstāj elpot, rodas tādēļ, ka pilnībā nav attīstījies bērna elpošanas centrs.

Pierādīts, ka šīs zāles samazina elpošanas traucējumu epizožu skaitu priekšlaicīgi dzimušiem bērniem.

2. Kas Jums jāzina pirms Gencebok lietošanas Jūsu bērnam

Nelietojiet Gencebok šādos gadījumos:

- ja Jūsu jaundzimušajam bērnam ir alerģija pret kofeīna citrātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Gencebok lietošanas Jūsu jaundzimušajam konsultējieties ar sava bērna ārstu.

Pirms priekšlaicīgi dzimušo apnojas ārstēšanas uzsākšanas ar Gencebok, Jūsu bērna ārstam jāizslēdz visi citi apnoju izraisītie stāvokļi, vai arī tie atbilstoši jāārstē.

Lietojot Gencebok, jāievēro piesardzība. Lūdzu, informējiet sava bērna ārstu:

- ja Jūsu jaundzimušajam bērnam ir krampji;
- ja Jūsu jaundzimušajam bērnam ir jebkāda sirds slimība;
- ja Jūsu jaundzimušajam bērnam ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- ja Jūsu jaundzimušajam bērnam ir bieži barības atvemšanas gadījumi;
- ja Jūsu jaundzimušajam bērnam rodas vairāk urīna nekā parasti;

- ja Jūsu jaundzimušais bērns palēnināti pieņemas svarā vai uzņem mazāku barības daudzumu;
- ja Jūs (māte) pirms dzemdībām lietojāt kofeīnu.

Citas zāles un Gencebok

Pastāstiet sava bērna ārstam par visām zālēm, kuras Jūsu jaundzimušais lieto pēdējā laikā, ir lietojis vai varētu lietot.

Informējiet sava bērna ārstu, ja Jūsu jaundzimušais bērns iepriekš ir ārstēts ar teofilīnu.

Gencebok lietošanas laikā nelietojiet zemāk minētās zāles, pirms tam nekonsultējoties ar sava bērna ārstu.

Bērna ārstam var būt nepieciešams pielāgot devu vai nomainīt zāles pret citām:

- teofilīns (lieto apgrūtinātas elpošanas ārstēšanai);
- doksaprans (lieto apgrūtinātas elpošanas ārstēšanai);
- cimetidīns (lieto kuņģa slimību ārstēšanai);
- ketokonazols (lieto sēnīšinfekciju ārstēšanai);
- fenobarbitāls (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai).

Šīs zāles var palielināt nopietnas zarnu sasilšanas ar asins piejaukumu izkārnījumos rašanās risku (nekrotizējošs enterokolīts), ja to lieto vienlaicīgi ar zālēm kuņģa slimību ārstēšanai (piemēram, antihistamīna H₂ receptoru blokatoriem vai protonu sūkņa inhibitoriem, kuri samazina kuņģa skābes izdalīšanos).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs (māte) barojat bērnu ar krūti laikā, kad Jūsu zīdaini ārstē ar Gencebok, Jūs nedrīkstat dzert kafiju vai lietot jebkādu citu produktu ar augstu kofeīna saturu, jo kofeīns izdalās mātes pienā.

Gencebok satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Gencebok

Gencebok drīkst lietot vienīgi jaundzimušo intensīvās terapijas blokā, kurā pieejams atbilstošs aprīkojums pacienta uzraudzībai un novērošanai. Ārstēšana jāuzsāk bērna ārsta, kuram ir pieredze jaundzimušo intensīvajā terapijā, uzraudzībā.

Devas

Jūsu bērna ārsts nozīmēs pareizo Gencebok devu, ņemot vērā Jūsu bērna ķermeņa masu.

Sākuma deva ir 20 mg uz kg ķermeņa masas (atbilst 2 ml uz kg ķermeņa masas).

Uzturošā deva ir 5 mg uz kg ķermeņa masas (atbilst 0,5 ml uz kg ķermeņa masas) ik pa 24 stundām.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Gencebok ievadīs kontrolētas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūzijas sūkni-šļirci vai citu tīlpumu mērošu infūzijas ierīci. Šī metode pazīstama kā „pilienu sistēma”.

Dažas devas (uzturošās devas) var ievadīt caur muti.

Jūsu bērna ārstam, iespējams, periodiski būs nepieciešams pārbaudīt kofeīna līmeni asins analīzēs visā ārstēšanas laikā, lai izvairītos no toksicitātes.

Terapijas ilgums

Jūsu bērna ārsts izlems, cik tieši ilgi Jūsu jaundzimušajam bērnam jāturpina ārstēšanās ar Gencebok. Ja Jūsu bērnam 5 līdz 7 dienas netiks novērotas apnojas lēkmes, bērna ārsts pārtrauks ārstēšanu.

Ja Jūsu jaundzimušais bērns saņēmis Gencebok vairāk nekā noteikts

Jūsu jaundzimušajam bērnam var rasties drudzis, ātra elpošana (tahipnoja), trīce, muskuļu trīce, vemšana, augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija), zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija), augsts noteiktu ķīmisko vielu (urīnvielas) līmenis asinīs, palielināts noteiktu asinsšūnu (leikocītu) skaits un krampji, ja viņš/viņa saņēmis/saņēmusi vairāk kofeīna citrāta nekā noteikts.

Šajā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar Gencebok, un Jūsu bērna ārstam jāveic pārdozēšanas simptomu ārstēšana.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tomēr tās ir grūti atšķirt no bieži novērotajām komplikācijām, kas rodas priekšlaicīgi dzimušiem bērniem, un komplikācijām, kas rodas slimības dēļ.

Gencebok terapijas laikā Jūsu jaundzimušajam bērnam iespējamās kādas no sekojošām reakcijām.

Nopietnas blakusparādībasBlakusparādības, kuru biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem
- nopietna zarnu slimība ar asins piejaukumu izkārnījumos (nekrotizējošais enterokolīts)

Tālāk minētas arī citas blakusparādības, kuras Jūsu bērna ārsts vispārējā klīniskā izvērtējumā var uzskatīt par nopietnām.

Citas blakusparādības

Bieži sastopamās blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- lokālas iekaisuma reakcijas infūzijas vietā;
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, paātrināta sirdsdarbība (tahikardija);
- cukura līmeņa izmaiņas asinīs vai serumā (hiperglikēmija).

Retāk sastopamās blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- centrālās nervu sistēmu stimulācija, piemēram, krampji;
- sirdsdarbības traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība (aritmija).

Reti sastopamās blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- alerģiskas reakcijas

Blakusparādības, kuru sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- asins infekcija (sepsē);
- cukura līmeņa izmaiņas asinīs vai serumā (hipoglikēmija), "neatīstīšanās", barošanas nepanesība;
- centrālās nervu sistēmas stimulācija, piemēram, uzbudinājums, nervozitāte un nemiers; smadzeņu bojājums;
- kurlums;
- barības atvemšana, palielināts kuņģa satura aspirāta daudzums;
- pastiprināta urīna izdalīšanās, noteiktu urīna sastāvdaļu (nātrija un kalcija) daudzuma palielināšanās;

- izmaiņas asins analīžu rezultātos (pazemināts hemoglobīna līmenis pēc ilgstošas ārstēšanas un pazemināts vairogdziedzera hormona līmenis, uzsākot ārstēšanu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu jaundzimušajam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Gencebok

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Visi parenterālai lietošanai paredzētie šķīdumi ampulās pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tie nesatur daļiņas. Pēc ampulas atvēršanas šīs zāles jālieto nekavējoties.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Gencebok satur

Aktīvā viela ir kofeīna citrāts.

Katrs ml satur 10 mg kofeīna citrāta (atbilst 5 mg/ml kofeīna bāzes).

Katra 1 ml ampula satur 10 mg kofeīna citrāta (atbilst 5 mg kofeīna bāzes).

Citas sastāvdaļas ir citronskābe, nātrijs citrāts un ūdens injekcijām.

Gencebok ārējais izskats un iepakojums

Gencebok ir šķīdums infūzijām.

Gencebok ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas pieejams stikla ampulās, kuras apzīmētas ar 2 zilās krāsas gredzeniem. Katra kartona kastīte satur 50 ampulas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Gennisium Pharma
Swen Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles
Francija

Ražotājs (atbildīgais par sērijas izlaidi)

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

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

Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Sīkākai informācijai skatīt pievienoto Gencebok zāļu aprakstu.