

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gencebok 10 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 10 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 5 mg kofeiny).

Jedna ampulka o pojemności 1 ml zawiera 10 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 5 mg kofeiny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór wodny o pH = 4,8 i osmolalności 65–95 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bezdechu pierwotnego u wcześniaków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie cytrynianem kofeiny należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w intensywnej opiece noworodków. Produkt leczniczy należy stosować wyłącznie na oddziale intensywnej opieki noworodków, w którym znajdują się odpowiednie urządzenia do nadzoru i monitorowania pacjentów.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania u wcześniej nieleczonych niemowląt to dawka nasycająca wynosząca 20 mg cytrynianu kofeiny na kg mc. podawana podczas wolnej infuzji dożylną przez 30 minut za pomocą pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do infuzji z możliwością pomiaru. Po przerwie 24-godzinnej można podawać co 24 godziny dawkę podtrzymującą 5 mg na kg mc. podczas wolnej infuzji trwającej 10 minut. Alternatywnie, dawki podtrzymujące 5 mg na kg mc. można podawać doustnie co 24 godziny np. za pomocą sondy nosowo-żołądkowej.

Zalecaną dawkę nasycającą i dawki podtrzymujące cytrynianu kofeiny podano w poniższej tabeli, która odzwierciedla zależność pomiędzy objętością wstrzyknięcia a podawanymi dawkami cytrynianu kofeiny.

Dawka kofeiny stanowi połowę dawki cytrynianu kofeiny (10 mg cytrynianu kofeiny odpowiada 5 mg kofeiny).

	Dawka cytrynianu kofeiny (objętość)	Dawka cytrynianu kofeiny (mg/kg mc.)	Droga podania	Częstość
Dawka nasycająca	2,0 ml/kg mc.	20 mg/kg mc.	Infuzja dożylna (przez 30 minut)	Jednorazowo
Dawka podtrzymująca*	0,5 ml/kg mc.	5 mg/kg mc.	Infuzja dożylna (przez 10 minut) lub podanie doustne	Co 24 godziny*

* 24 godziny po podaniu dawki nasycającej

U noworodków urodzonych przedwcześnie z niedostateczną reakcją kliniczną na zalecaną dawkę nasycającą, można podać drugą dawkę nasycającą wynoszącą maksymalnie 10-20 mg/kg mc. po 24 godzinach.

W przypadku niewystarczającej reakcji można rozważyć zastosowanie większej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg/kg masy ciała, biorąc pod uwagę możliwość kumulacji kofeiny w związku z jej długim okresem półtrwania u noworodków urodzonych przedwcześnie i progresywnie zwiększającą się możliwością metabolizmu kofeiny w odniesieniu do wieku noworodka liczonego od daty ostatniej miesiączki przed zapłodnieniem (patrz punkt 5.2). Należy monitorować stężenie kofeiny w osoczu, jeśli jest to klinicznie wskazane. Rozpoznanie bezdechu u wcześniaków może wymagać ponownego rozważenia w przypadku braku odpowiedniej reakcji na drugą dawkę nasycającą lub dawkę podtrzymującą wynoszącą 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.4).

Modyfikacja dawki i monitorowanie

Może być konieczne okresowe monitorowanie stężenia kofeiny w osoczu podczas leczenia w przypadku niepełnej reakcji klinicznej lub objawów toksyczności.

Ponadto, może być wymagana zmiana dawki zgodnie z opinią lekarza po rutynowym monitorowaniu stężeń kofeiny w osoczu w sytuacjach ryzyka, takich jak:

- wcześniaki urodzone znacznie przed terminem (wiek ciążowy < 28 tygodni i (lub) masa ciała < 1000 g), szczególnie, jeśli otrzymują karmienie pozajelitowe
- niemowlęta z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)
- niemowlęta z napadami drgawkowymi
- niemowlęta z rozpoznaną i klinicznie istotną chorobą serca
- niemowlęta otrzymujące jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że wpływają na metabolizm kofeiny (patrz punkt 4.5)
- niemowlęta karmione mlekiem matek spożywających produkty zawierające kofeinę.

Zaleca się oznaczanie wyjściowego stężenia kofeiny u:

- niemowląt, których matki mogły spożyć duże ilości kofeiny przed porodem (patrz punkt 4.4)
- niemowląt, które wcześniej były leczone teofiliną, która jest metabolizowana do kofeiny.

Okres półtrwania kofeiny u wcześniaków jest wydłużony i możliwa jest jej kumulacja, która może wymagać monitorowania u niemowląt leczonych przez dłuższy czas (patrz punkt 5.2).

Próbki krwi do monitorowania należy pobierać tuż przed podaniem kolejnej dawki w przypadku niepowodzenia leczenia i na 2 do 4 godzin po podaniu poprzedniej dawki w przypadku podejrzenia toksyczności.

Chociaż nie ustalono w literaturze terapeutycznego zakresu stężeń kofeiny w osoczu, korzyści kliniczne obserwowano w badaniach w przypadku stężeń wynoszących od 8 do 30 mg/l i zazwyczaj stopień bezpieczeństwa stosowania nie był zmniejszony w przypadku stężeń w osoczu mniejszych niż 50 mg/l.

Czas trwania leczenia

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia. W niedawnym dużym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem noworodków urodzonych przedwcześnie średni czas leczenia wynosił 37 dni.

W praktyce klinicznej leczenie jest zwykle kontynuowane, aż do osiągnięcia przez niemowlę wieku 37 tygodni licząc od daty ostatniej miesiączki, w którym to czasie bezdech u wcześniaków samoistnie ustępuje. Taki limit można jednak zmienić zgodnie z oceną kliniczną poszczególnych przypadków, w zależności od reakcji na leczenie, ciągłego występowania epizodów bezdechu pomimo leczenia lub innych przesłanek klinicznych. Zaleca się przerwanie podawania cytrynianu kofeiny w przypadku niewystępowania znacznego napadu bezdechu przez 5-7 dni.

Jeśli bezdech ponownie wystąpi u pacjenta, można wznowić podawanie cytrynianu kofeiny stosując dawkę podtrzymującą lub połowę dawki obciążającej, zależnie od długości przerwy pomiędzy przerwaniem podawania kofeiny a nawrotem bezdechu.

W związku z powolnym wydalaniem kofeiny w tej grupie pacjentów, zmniejszanie dawki podczas przerywania leczenia nie jest konieczne.

Ponieważ istnieje ryzyko nawrotu bezdechu po przerwaniu leczenia cytrynianem kofeiny, należy kontynuować monitorowanie pacjenta przez około tydzień.

Zaburzenie czynności wątroby i nerek

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby jest ograniczone. W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, częstość występowania działań niepożądanych w niewielkiej grupie noworodków urodzonych znacznie przed czasem z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek wydaje się być większa niż u wcześniaków bez zaburzenia czynności narządów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W przypadku zaburzeń czynności nerek istnieje większe ryzyko kumulacji kofeiny. Wymagane jest zmniejszenie dobowej dawki podtrzymującej cytrynianu kofeiny, a dawkę należy dostosować do stężenia kofeiny w osoczu.

U wcześniaków urodzonych znacznie przed terminem klirens kofeiny nie zależy od czynności wątroby. Metabolizm kofeiny w wątrobie rozwija się progresywnie w tygodniach po urodzeniu i w przypadku starszych niemowląt choroba wątroby może powodować konieczność monitorowania stężenia kofeiny w osoczu i dostosowania dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Cytrynian kofeiny można podawać w infuzji dożylniej lub doustnie. Produktu leczniczego nie wolno podawać za pomocą wstrzyknięcia domięśniowego, podskórnego, dooponowego lub wewnątrztrzewnowego.

W przypadku podania dożylnego, cytrynian kofeiny należy podawać za pomocą kontrolowanej infuzji dożylniej, wyłącznie za pomocą pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do infuzji z możliwością odmierzania dawki. Cytrynian kofeiny można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczony w jałowych roztworach do infuzji, takich jak roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) lub roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), lub roztwór glukonianu wapnia 100 mg/ml (10%) bezpośrednio po pobraniu z ampułki (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bezdech

Bezdech wcześniaków jest rozpoznaniem polegającym na wykluczeniu. Przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, należy wykluczyć lub leczyć inne przyczyny bezdechu (np. zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, pierwotna choroba płuc, niedokrwistość, posocznica, zaburzenia metaboliczne, zaburzenia sercowo-naczyniowe lub bezdech obturacyjny). Brak reakcji na leczenie kofeiną (potwierdzony w razie konieczności pomiarami stężeń w osoczu) może wskazywać inną przyczynę bezdechu.

Spożywanie kofeiny

U noworodków urodzonych przez matki spożywające duże ilości kofeiny przed porodem należy oznaczyć wyjściowe stężenia kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, ponieważ kofeina łatwo przenika przez łożysko do krążenia płodowego (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Matki karmiące piersią noworodki leczone cytrynianem kofeiny nie powinny spożywać żywności i napojów zawierających kofeinę, ani produktów leczniczych zawierających kofeinę (patrz punkt 4.6), ponieważ kofeina przenika do mleka kobiecego (patrz punkt 5.2).

Teofilina

U noworodków leczonych wcześniej teofiliną należy oznaczyć wyjściowe stężenie kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny, ponieważ wcześniaki metabolizują teofilinę do kofeiny.

Drgawki

Kofeina pobudza ośrodkowy układ nerwowy i w przypadku przedawkowania kofeiny zgłaszano napady drgawkowe. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania cytrynianu kofeiny u noworodków z napadami drgawkowymi.

Reakcje ze strony układu krążenia

W opublikowanych badaniach wykazano, że kofeina przyspiesza czynność serca, zwiększa pojemność minutową lewej komory i objętość wyrzutową serca. W związku z tym, cytrynian kofeiny należy stosować ostrożnie u noworodków z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową. Istnieją dowody potwierdzające, że kofeina wywołuje tachyarytmie u podatnych osób. U noworodków jest to zwykle prosta tachykardia zatokowa. Jeśli obserwowano nietypowe zaburzenia rytmu w zapisie kardiostokograficznym przed urodzeniem dziecka, cytrynian kofeiny należy podawać zachowując ostrożność.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Należy zachować ostrożność podczas podawania cytrynianu kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie z zaburzeniami czynności nerek lub czynności wątroby. W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, częstość występowania działań niepożądanych w niewielkiej grupie urodzonych znacznie przed czasem noworodków z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek wydaje się być większa niż u wcześniaków bez zaburzenia czynności narządów (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). W tej grupie pacjentów dawki należy dostosować na podstawie oznaczanych stężeń kofeiny w osoczu w celu uniknięcia toksyczności.

Martwicze zapalenie jelit

Martwicze zapalenie jelit jest częstą przyczyną zachorowalności i zgonów u noworodków urodzonych przedwcześnie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek pomiędzy stosowaniem metyloksantyn i rozwojem martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem kofeiny lub innych metyloksantyn a martwiczym zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy. Podobnie jak w przypadku wszystkich wcześniaków, wcześniaki leczone cytrynianem kofeiny należy bardzo dokładnie monitorować ze względu na możliwość wystąpienia martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (patrz punkt 4.8).

Cytrynian kofeiny należy stosować ostrożnie u niemowląt z refluksem żołądkowo-przełykowym, ponieważ leczenie może zaostrzyć ten stan.

Cytrynian kofeiny powoduje uogólnione zwiększenie metabolizmu, które w trakcie leczenia może powodować zwiększenie zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze.

Diureza i utrata elektrolitów wywołana przez cytrynian kofeiny może powodować konieczność wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U noworodków urodzonych przedwcześnie zachodzi interkonwersja pomiędzy kofeiną i teofiliną. Tych substancji czynnych nie wolno stosować jednocześnie.

Enzym 1A2 (CYP1A2) cytochromu P450 jest głównym enzymem uczestniczącym w metabolizmie kofeiny u ludzi. W związku z tym kofeina może potencjalnie powodować interakcje z substancjami czynnymi będącymi substratami dla CYP1A2, hamować CYP1A2 lub indukować CYP1A2. Niemniej jednak metabolizm kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie jest ograniczony w związku z ich niedojrzałym układem enzymów wątrobowych.

Chociaż istnieje niewiele danych na temat interakcji kofeiny z innymi czynnymi substancjami u noworodków urodzonych przedwcześnie, może być wymagane stosowanie mniejszych dawek cytrynianu kofeiny po jednoczesnym podaniu substancji czynnych, o których wiadomo, że zmniejszają wydalanie kofeiny u dorosłych (np. cymetydyna i ketokenazol) oraz mogą być wymagane większe dawki cytrynianu kofeiny po jednoczesnym podaniu substancji czynnych zwiększających wydalanie kofeiny (np. fenobarbital i fenytoina). W przypadku istnienia wątpliwości odnośnie możliwych interakcji, należy kontrolować stężenia kofeiny w osoczu.

Rozwojowi zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy, powodującego martwicę, towarzyszy przerost bakteryjny jelita. Jednoczesne podawanie cytrynianu kofeiny z lekami hamującymi wydzielanie kwasów żołądkowych (antyhistaminowe inhibitory receptora H2 i inhibitory pompy protonowej) może teoretycznie zwiększać ryzyko rozwoju zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Jednoczesne stosowanie kofeiny i doksapramu może potęgować ich działanie stymulujące na układ sercowo-oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie, należy bardzo dokładnie monitorować rytm serca i ciśnienie krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że kofeina podawana w dużych dawkach jest embriotoksyczna i teratogenna. Takie działania nie mają znaczenia w odniesieniu do krótkotrwałego podawania kofeiny w grupie wcześniaków (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Kofeina przenika do mleka kobiet i łatwo przenika barierę łożyska do krążenia płodowego (patrz punkt 5.2).

Matki noworodków leczonych kofeiną, które karmią piersią nie powinny spożywać żywności, napojów, ani leków zawierających kofeinę.

U noworodków urodzonych przez matki spożywające duże ilości kawy przed porodem, należy oznaczyć początkowe stężenia kofeiny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia cytrynianem kofeiny (patrz punkt 4.4).

Płodność

Wpływ na zdolności rozrodcze obserwowane u zwierząt nie ma znaczenia dla wskazań produktu leczniczego u noworodków urodzonych przedwcześnie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Znana farmakologia i działania toksyczne kofeiny i innych metyloksantyn pozwalają przewidzieć prawdopodobne reakcje niepożądane wywołane stosowaniem cytrynianu kofeiny. Opisane działania obejmują stymulację ośrodkowego układu nerwowego (OUN), taką jak drgawki, rozdrażnienie, niepokój i drżenie, wpływ na pracę serca, taki jak częstoskurcz, arytmia, nadciśnienie tętnicze

i zwiększona objętość wyrzutowa oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania, takie jak hiperglikemia. Takie działania są wprost proporcjonalne do wielkości dawki i mogą wymagać pomiarów stężenia w osoczu i zmniejszenia dawki.

Lista działań niepożądanych w postaci tabelarycznej

Działania niepożądane opisane w literaturze na temat krótko i długoterminowych działań oraz uzyskane z badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu, które mogą towarzyszyć stosowaniu cytrynianu kofeiny podano poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania (MedDRA).

Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nie jest znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często
	Hipoglikemia, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, nietolerancja pokarmowa	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki	Niezbyt często
	Rozdrażnienie, drżenie, niepokój, uszkodzenie mózgu	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota	Nieznana
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często
	Arytmia	Niezbyt często
	Zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory i zwiększeniem objętości wyrzutowej	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zwracanie, zwiększenie aspiracji żołądkowej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żył w miejscu podania infuzji, stan zapalny w miejscu podania infuzji	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie wydalania moczu, zwiększenie stężenia sodu i wapnia, zmniejszenie hemoglobiny, zmniejszenie stężenia tyroksyny	Nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę jest powszechną przyczyną zachorowalności i zgonów u noworodków urodzonych przedwcześnie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwy związek pomiędzy stosowaniem metyloksantyn i rozwojem zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy. Jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy kofeiną i innymi metyloksantynami a zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy powodującym martwicę.

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 85 noworodków urodzonych przedwcześnie (patrz punkt 5.1), martwicze zapalenie jelit stwierdzono u dwóch niemowląt w grupie otrzymującej substancję czynną i u jednego niemowlęcia w grupie placebo w zaślepionej fazie badania oraz u trojga niemowląt otrzymujących kofeinę podczas otwartej fazy badania. Troje niemowląt, u których podczas badania rozwinęło się zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy powodujące martwicę, zmarło. Duże badanie wieloośrodkowe (n=2006) oceniające długotrwałe wyniki u noworodków wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny (patrz punkt 5.1) nie wykazało większej częstości występowania zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę w grupie otrzymującej kofeinę w porównaniu do grupy placebo. Podobnie, jak w przypadku wszystkich wcześniaków, wcześniaki leczone cytrynianem kofeiny należy objąć bardzo dokładną obserwacją w zakresie rozwoju zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę (patrz punkt 4.4).

Obserwowano uszkodzenie mózgu, drgawki i głuchotę, ale występowały one częściej w grupie otrzymującej placebo.

Kofeina może hamować syntezę erytropoetyny i w ten sposób zmniejszać stężenie hemoglobiny podczas długotrwałego leczenia.

Przemijające zmniejszenie stężenia tyroksyny (T4) obserwowano u niemowląt na początku leczenia, ale nie utrzymywało się ono podczas leczenia podtrzymującego.

Dostępne dowody nie wskazują na żadne długotrwałe działania niepożądane u noworodków leczonych kofeiną w zakresie wyników rozwoju nerwowego, braku prawidłowego rozwoju i wzrostu lub wpływu na układ sercowo-naczyniowy, pokarmowy lub hormonalny. Wydaje się, że kofeina nie nasila niedotlenienia tkanek mózgu ani nie nasila powstałych uszkodzeń, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości.

Inne szczególne populacje

W badaniu bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu obejmującym 506 wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny, zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa u 31 urodzonych znacznie przed czasem noworodków z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Wydaje się, że działania niepożądane występowały częściej w tej podgrupie wcześniaków z zaburzeniem czynności narządów, niż u innych obserwowanych niemowląt bez zaburzenia czynności narządów. Najczęściej zgłaszano zaburzenia serca (częstoskurcz, w tym jeden izolowany przypadek arytmii).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Publikowane stężenia kofeiny w osoczu po przedawkowaniu mieściły się w przedziale od 50 mg/l do 350 mg/l.

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zgłaszane w literaturze po przedawkowaniu kofeiny u noworodków wcześniaków obejmują hiperglikemię, hipokaliemię, małe drżenie kończyn, niepokój, hipertonię, opistotonus, ruchy toniczno-kloniczne, napady drgawkowe, szybki oddech, częstoskurcz, wymioty, podrażnienie przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączkę,

drzenie, zwiększenie mocznika we krwi i zwiększenie liczby białych krwinek, bezcelowe ruchy szczęk i warg. Zgłoszono jeden przypadek przedawkowania kofeiny z powikłaniem w postaci krwotoku międzykomorowego i długotrwałymi następstwami neurologicznymi. Nie obserwowano żadnych zgonów związanych z przedawkowaniem kofeiny u noworodków wcześniaków.

Postępowanie

Leczenie przedawkowania kofeiny jest głównie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie potasu i stężenie glukozy w osoczu oraz skorygować hipokaliemię i hiperglikemię. Wykazano, że stężenie kofeiny w osoczu zmniejsza się po przetoczeniu krwi. Drżenie można leczyć podając dożylnie leki przeciwdrgawkowe (diazepam lub barbiturany, takie jak pentobarbital sodu lub fenobarbital).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, pochodne ksantyny, kod ATC: N06BC01

Mechanizm działania

Kofeina pod względem strukturalnym należy do metyloksantyn, podobnie jak teofilina i teobromina. Większość jej działań przypisuje się antagonizmowi receptorów adenozyiny, zarówno podtypowi A₁ jak i A_{2A}, które zostały wykazane w analizach wiązania receptorów i były obserwowane w stężeniach zbliżonych do stężeń osiąganych terapeutycznie w tym wskazaniu.

Działanie farmakodynamiczne

Główny wpływ kofeiny to stymulowanie OUN. Jest to podstawa działania kofeiny w bezdechu u wcześniaków, dla którego zaproponowano kilka mechanizmów działania kofeiny obejmujących: (1) stymulację ośrodkowego oddechu, (2) zwiększenie wentylacji minutowej, (3) zmniejszenie progu do hiperkapnii, (4) zwiększenie reakcji na hiperkapnię, (5) zwiększenie tonusu szkieletowo-mięśniowego, (6) zmniejszenie zmęczenia przeponowego, (7) zwiększenie szybkości metabolizmu oraz (8) zwiększenie zużycia tlenu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną cytrynianu kofeiny oceniano w randomizowanym badaniu wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podczas którego porównywano cytrynian kofeiny do placebo u 85 noworodków wcześniaków (wiek ciążowy 28 do <33 tygodnie) z bezdechem wcześniaczym. Niemowlęta otrzymywały dożylnie cytrynian kofeiny w dawce obciążającej wynoszącej 20 mg/kg. Następnie, podawano doustnie (za pomocą sondy do podawania pokarmu) lub dożylnie dobową dawkę podtrzymującą 5 mg/kg mc. cytrynianu kofeiny przez maksymalnie 10-12 dni. Protokół badania pozwalał na stosowanie „doraźnego leczenia” cytrynianem kofeiny w przypadku braku opanowania bezdechu. W takim przypadku niemowlęta otrzymywały drugą dawkę nasycającą 20 mg/kg mc. cytrynianu kofeiny po 1. dniu leczenia i przed 8. dniem leczenia.

Więcej dni bez bezdechu obserwowano w grupie leczonej cytrynianem kofeiny (3,0 dni w porównaniu do 1,2 dnia w grupie placebo; p=0,005); ponadto, odsetek pacjentów bez bezdechu był większy przez ≥ 8 dni (22% w grupie otrzymującej kofeinę w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo). W niedawnym dużym badaniu wieloośrodkowym z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n=2006) oceniano krótko i długotrwałe (18-21 miesięcy) wyniki u wcześniaków leczonych cytrynianem kofeiny. Niemowlęta randomizowane do grupy cytrynianu kofeiny otrzymywały dożylną dawkę nasycającą 20 mg/kg mc., a następnie dobową dawkę podtrzymującą 5 mg/kg mc. Jeśli bezdech nadal się utrzymywał, dobową dawkę podtrzymującą można było zwiększyć maksymalnie do 10 mg/kg mc. cytrynianu kofeiny. Dawki podtrzymujące były modyfikowane co tydzień w związku ze zmianami masy ciała i mogły być podawane doustnie, jeśli niemowlę zaczęło tolerować pełne żywienie doustne.

Leczenie kofeiną zmniejszało odsetek dysplazji oskrzelowo-płucnej [iloraz szans (95%CI) 0,63 (0,52 do 0,76)] i poprawiło odsetek przeżycia bez niepełnosprawności neurologii rozwojowej [iloraz szans (95%CI) 0,77 (0,64 do 0,93)].

Wielkość i kierunek działania kofeiny na zgon i niepełnosprawność były różne w zależności od stopnia wspomagania oddechowego niemowląt wymaganego podczas randomizacji, wskazując na większą korzyść u niemowląt ze wspomaganiem [iloraz szans (95%CI) dla zgonu i niepełnosprawności, patrz tabela poniżej].

Zgon lub niepełnosprawność zgodnie z podgrupą ze wspomaganiem oddechowym podczas włączania do badania

Podgrupy	Iloraz szans (przedział ufności 95%)
Bez wspomagania	1,32 (0,81 do 2,14)
Wspomaganie nieinwazyjne	0,73 (0,52 do 1,03)
Rurka wewnątrznacznicza	0,73 (0,57 do 0,94)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cytrynian kofeiny łatwo dysocjuje w roztworze wodnym. Cytrynian jest szybko metabolizowany po podaniu doustnym lub doustnym.

Wchłanianie

Początek działania kofeiny z cytrynianu kofeiny następuje w ciągu kilku minut od rozpoczęcia infuzji. Po podaniu doustnym 10 mg zasady kofeiny/kg mc. noworodkom urodzonym przedwcześnie, maksymalne stężenie kofeiny w osoczu (C_{max}) wynosiło od 6 do 10 mg/l, a średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosił od 30 min do 2 h. Podawanie pokarmu nie wpływa na zakres wchłaniania, ale t_{max} może ulec wydłużeniu.

Dystrybucja

Kofeina jest szybko dostarczana do mózgu po podaniu cytrynianu kofeiny. Stężenia kofeiny w płynie mózgowo-rdzeniowym u noworodków urodzonych przedwcześnie są zbliżone do stężeń w osoczu. Średnia objętość dystrybucji (V_d) kofeiny u niemowląt (0,8-0,9 l/kg mc.) jest nieznacznie większa niż u dorosłych (0,6 l/kg mc.). Brak danych dotyczących wiązania z białkami osocza u noworodków lub niemowląt. U dorosłych obserwowane średnie wiązanie z białkami osocza *in vitro* wynosi około 36%.

Kofeina łatwo przenika przez barierę łożyska do krążenia płodowego i przenika do mleka kobiet.

Metabolizm

Metabolizm kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie jest bardzo ograniczony w związku z ich niedojrzałym układem enzymów wątrobowych i większość substancji czynnej jest wydalana z moczem. Cytochrom wątrobowy P450 1A2 (CYP1A2) uczestniczy w metabolizmie kofeiny u starszych pacjentów.

Zgłaszano interkonwersję pomiędzy kofeiną i teofiliną u noworodków urodzonych przedwcześnie. Stężenie kofeiny wynosi około 25% teofiliny po podaniu teofiliny i oczekuje się, że około 3-8% podanej kofeiny zostanie przekształcone do teofiliny.

Eliminacja

U małych niemowląt wydalanie kofeiny jest dużo wolniejsze niż u dorosłych w związku z niedojrzałymi czynnościami wątroby i (lub) nerek. U noworodków klirens kofeiny następuje niemal całkowicie za pomocą wydalania z moczem. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) kofeiny i jej część wydalana w postaci niezmienionej w moczu (A_e) u niemowląt są odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego / od ostatniej miesiączki. U noworodków wartość $t_{1/2}$ wynosi około 3-4 dni, a wartość A_e wynosi około 86% (w ciągu 6 dni). Po 9 miesiącach życia metabolizm kofeiny zbliża się do metabolizmu obserwowanego u dorosłych ($t_{1/2}$ = 5 godzin i A_e = 1%).

Nie prowadzono badań farmakokinetyki kofeiny u noworodków z niewydolnością wątroby lub nerek. W przypadku istnienia poważnego zaburzenia czynności nerek, biorąc pod uwagę większą możliwość kumulacji, wymagane jest stosowanie zmniejszonej dobowej dawki podtrzymującej, a wielkość dawki należy modyfikować zależnie od stężenia kofeiny we krwi. U niemowląt wcześniaków z cholestatycznym zapaleniem wątroby stwierdzono wydłużony okres półtrwania przy zmiennym zwiększeniu stężenia w osoczu ponad prawidłową granicę, co świadczy o konieczności zachowania ostrożności podczas dawkowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne nie ujawniły żadnego dużego ryzyka dla człowieka na podstawie badań toksyczności kofeiny po podaniu wielokrotnym. Niemniej jednak u gryzoni po podaniu dużych dawek obserwowano drgawki. Podanie dawek terapeutycznych powodowało zmiany w zachowaniu u noworodków szczurów, najprawdopodobniej w wyniku zwiększenia ekspresji receptora adenozy, które utrzymywało się do wieku dorosłego. Wykazano, że kofeina nie wywiera działania mutagennego ani onkogennego. Możliwe działania teratogenne i wpływ na reprodukcję obserwowane u zwierząt nie mają znaczenia dla wskazania do stosowania kofeiny u niemowląt urodzonych przedwcześnie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego ani nie podawać go w tej samej linii dożylniej z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu ampułki produkt leczniczy należy natychmiast zużyć.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór jest kompatybilny chemicznie i fizycznie przez okres 24 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, w przypadku podawania z roztworami do infuzji, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu z zastosowaniem techniki aseptycznej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 1 ml z dwoma niebieskimi pierścieniami kodującymi.

Opakowanie zawiera 50 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podczas przygotowania produktu leczniczego należy bardzo dokładnie przestrzegać techniki aseptycznej, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących.

Przed podaniem produktu leczniczego Gencebok należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Ampułki zawierające odbarwienia lub widoczne cząstki stałe należy wyrzucić.

Produkt leczniczy Gencebok można stosować bez rozcieńczania lub rozcieńczony w jałowych roztworach do infuzji takich jak glukoza 5% (50 mg/ml) lub 0,9% roztwór chlorku sodu (9mg/ml) lub 10% roztwór glukonianu wapnia (100 mg/ml) bezpośrednio po pobraniu z ampułki.

Rozcieńczony roztwór musi być klarowny i bezbarwny. Przed podaniem wszystkie nierozcieńczone i rozcieńczone roztwory podawane parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Nie wolno stosować roztworu, jeżeli obecne są odbarwienia lub cząstki stałe.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Niewykorzystaną część pozostałą w ampułce należy wyrzucić. Nie należy pozostawiać niewykorzystanych resztek do późniejszego podania.

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃNA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1465/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 sierpień 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

(MM/RRRR)

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny uzgodni z odpowiednimi władzami rejestracyjnymi ostateczny tekst karty odpowiedniej do umieszczenia na oddziale intensywnej opieki noworodków. Karta będzie zawierać następujące podstawowe elementy i będzie dostarczona do wszystkich oddziałów intensywnej opieki noworodków, na których produkt leczniczy może być stosowany po jego wprowadzeniu do obrotu:

- Lek Gencebok jest przeznaczony do leczenia bezdechu pierwotnego.
- Leczenie lekiem Gencebok musi odbywać się na oddziale intensywnej opieki noworodków i musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza pediatrę posiadającego doświadczenie w zakresie intensywnej opieki noworodków.
- Szczegółowe informacje dotyczące dawki nasycającej i podtrzymującej oraz dotyczące możliwości kumulacji kofeiny u noworodków urodzonych przedwcześnie w związku z jej długim okresem półtrwania.
- Dawka kofeiny wyrażona jako zasada kofeiny stanowi połowę dawki kofeiny wyrażonej jako cytrynian kofeiny (10 mg cytrynianu kofeiny odpowiada 5 mg zasady kofeiny) i recepty powinny wyraźnie wskazywać, że należy podać cytrynian kofeiny.
- Lek Gencebok zawiera 10 mg cytrynianu kofeiny, co odpowiada 5 mg zasady kofeiny, i powinien być podawany zgodnie z następującym schematem dawkowania:

	Dawka cytrynianu kofeiny (objętość)	Dawka cytrynianu kofeiny (mg/kg mc.)	Droga podania	Częstość
Dawka nasycająca	2,0 ml/kg mc.	20 mg/kg mc.	Infuzja dożylna (przez 30 minut)	Jednorazowo
Dawka podtrzymująca*	0,5 ml/kg mc.	5 mg/kg mc.	Infuzja dożylna (przez 10 minut) lub podanie doustne	Co 24 godziny*

* 24 godziny po podaniu dawki nasycającej

- Produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie po otwarciu ampułki, a niewykorzystaną część pozostałą w ampułce należy wyrzucić.
- Może być konieczne oznaczenie stężenia w osoczu przed rozpoczęciem leczenia w związku ze zwiększonym ryzykiem toksyczności, jeśli
 - o noworodek był wcześniej leczony teofiliną
 - o matka dziecka spożywała duże ilości kofeiny przed porodem lub karmieniem piersią.
- Nie wolno stosować równocześnie kofeiny i teofiliny.
- Jeśli kofeina jest stosowana równocześnie z doksapramem, pacjent powinien być objęty ścisłą obserwacją
- Może być konieczne prowadzenie dodatkowej obserwacji stężenia kofeiny w osoczu i modyfikacja dawki w sytuacjach ryzyka, takich jak w przypadku wcześniaków:
 - o z cholestatycznym zapaleniem wątroby,
 - o ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek,
 - o z napadami drgawkowymi,
 - o z chorobą serca,
 - o z wiekiem ciążowym poniżej 28 tygodni i (lub) masą ciała <1 000 g, szczególnie w przypadku otrzymywania karmienia pozajelitowego,
 - o które otrzymują równocześnie leki zakłócające metabolizm kofeiny.
- U noworodków z wcześniej istniejącą chorobą serca mogą wystąpić zaburzenia kardiologiczne (w tym arytmia).
- Wszystkie podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać zgodnie z wymaganiami zgłaszania obowiązującymi w danym kraju.
- W szczególności, w przypadku podejrzewania związku pomiędzy wystąpieniem drgawek, napadów padaczkowych, zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy powodującego martwicę, objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu odstawienia kofeiny, medycznie

nieprawidłowego zmniejszenia masy ciała niemowlęcia lub interakcji z innymi lekami a zastosowaniem cytrynianu kofeiny, takie działania należy zgłaszać <podać lokalną nazwę i adres Gennisium Pharma>.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gencebok, 10 mg/ml, roztwór do infuzji
Cytrynian kofeiny
(co odpowiada 5 mg/ml kofeiny)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna 1 ml ampulka zawiera 10 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 5 mg kofeiny).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
50 ampulek

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie
Podanie doustne
Wyłącznie do jednokrotnego użycia.

**6 OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Zużyć natychmiast po otwarciu lub rozcieńczeniu.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1465/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Gencebok 10 mg/ml, infuzja
Cytrynian kofeiny
(co odpowiada 5 mg/ml kofeiny)
Podanie dożylnie/doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg/1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Gencebok, 10 mg/ml, roztwór do infuzji cytrynian kofeiny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku ponieważ zawiera ona informacje ważne dla noworodka,

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza opiekującego się dzieckiem.
- Jeśli u noworodka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi opiekującemu się dzieckiem. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Gencebok i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gencebok u noworodka
3. Jak stosować lek Gencebok
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Gencebok
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Gencebok i w jakim celu się go stosuje

Lek Gencebok jako substancję czynną zawiera cytrynian kofeiny, który jest stymulatorem ośrodkowego układu nerwowego, należącym do grupy leków nazywanych metyloksantynami.

Lek Gencebok jest stosowany w leczeniu zaburzeń oddychania u wcześniaków (bezdech pierwotny wcześniaków).

Takie krótkie okresy zatrzymania oddechu u wcześniaków wynikają z niepełnego rozwoju ośrodków oddychania.

Wykazano, że lek ten zmniejsza liczbę epizodów zatrzymania oddechu u noworodków urodzonych przedwcześnie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Gencebok u noworodka

Kiedy nie stosować leku Gencebok:

- Jeśli u noworodka występuje uczulenie na cytrynian kofeiny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Gencebok u noworodka, należy omówić to z lekarzem opiekującym się dzieckiem.

Przed rozpoczęciem leczenia bezdechu wcześniaków lekiem Gencebok lekarz opiekujący się dzieckiem powinien wykluczyć lub odpowiednio leczyć inne przyczyny bezdechu.

Lek Gencebok należy stosować ostrożnie. Należy poinformować lekarza leczącego niemowlę:

- Jeśli u noworodka występują napady drgawkowe
- Jeśli u noworodka występuje choroba serca
- Jeśli u noworodka występuje choroba wątroby lub nerek
- Jeśli u noworodka często występuje zwracanie pokarmu
- Jeśli zwiększyła się ilość moczu wydalanego przez noworodka

- Jeśli zmniejszył się przyrost masy ciała lub spożycie pokarmu przez noworodka
- Jeśli matka dziecka spożywała duże ilości kawy przed porodem

Gencebok a inne leki:

Należy powiedzieć lekarzowi opiekującemu się dzieckiem o wszystkich lekach stosowanych u noworodka obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi opiekującemu się dzieckiem, jeśli noworodek był wcześniej leczony teofiliną.

Nie wolno stosować poniższych leków podczas leczenia lekiem Gencebok bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem opiekującym się dzieckiem. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki lub zastąpić jeden z leków innym lekiem:

- teofilina (stosowania w leczeniu zaburzeń oddychania)
- doksapram (stosowany w leczeniu zaburzeń oddychania)
- cymetydyna (stosowana w leczeniu choroby żołądka)
- ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- fenobarbital (stosowana w leczeniu padaczki)
- fenytoina (stosowana w leczeniu padaczki)

Ten lek może zwiększać ryzyko poważnej choroby jelit z krwawymi stolcami (martwiczego zapalenia jelit) po podaniu jednocześnie z lekami stosowanymi w leczeniu choroby żołądka (takimi jak antyhistaminowe inhibitory receptora H₂ i inhibitory pompy protonowej, które zmniejszają wydzielanie kwasu solnego w żołądku).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli matka noworodka karmi dziecko piersią podczas leczenia go lekiem Gencebok, nie wolno jej spożywać kawy ani żadnych produktów zawierających duże ilości kofeiny, ponieważ kofeina przenika do mleka kobiecego.

Gencebok zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Gencebok

Lek Gencebok należy stosować wyłącznie na oddziale intensywnej opieki noworodków, w którym znajdują się odpowiednie urządzenia do nadzoru i monitorowania pacjentów. Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w intensywnej opiece noworodków.

Dawka

Lekarz opiekujący się dzieckiem przepisze odpowiednią dawkę leku Gencebok na podstawie masy ciała dziecka.

Dawka początkowa wynosi 20 mg na kg masy ciała (odpowiada to 2 ml na kg masy ciała).

Dawka podtrzymująca wynosi 5 mg na kg masy ciała (odpowiada to 0,5 ml na kg masy ciała) co 24 godziny.

Droga i sposób podawania

Lek Gencebok będzie podawany dożylnie za pomocą kontrolowanej infuzji dożylniej przy użyciu pompy infuzyjnej strzykawkowej lub innego urządzenia do podawania infuzji z możliwością pomiaru. Taka metoda jest powszechnie znana pod nazwą kroplówki.

Niektóre dawki (dawki podtrzymujące) mogą być podawane doustnie.

Podczas leczenia może być konieczne okresowe sprawdzanie stężenia kofeiny we krwi dziecka w celu uniknięcia toksyczności.

Czas trwania leczenia

Lekarz opiekujący się dzieckiem zdecyduje jak długo ma trwać leczenie lekiem Gencebok. Jeśli od 5-7 dni u dziecka nie ma napadów bezdechu, lekarz przerwie stosowanie leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Gencebok

W przypadku podania dziecku większej niż zalecana dawki cytrynianu kofeiny u noworodka może pojawić się gorączka, szybki oddech, drgawki, drżenie mięśni, wymioty, wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia), niskie stężenie potasu we krwi (hipokaliemia), wysokie stężenie we krwi określonych substancji chemicznych (mocznik), zwiększona liczba określonych komórek (leukocyty) we krwi i napady drgawkowe.

W przypadku takiej sytuacji należy natychmiast przerwać leczenie lekiem Gencebok, a lekarz opiekujący się dzieckiem powinien leczyć przedawkowanie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego produktu leczniczego należy się zwrócić do lekarza opiekującego się dzieckiem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Niemniej jednak trudno odróżnić je od częstych powikłań występujących u wcześniaków i powikłań związanych z chorobą.

Podczas leczenia lekiem Gencebok u noworodka mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

Działania niepożądane, których częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych
- poważna choroba jelit z krwistymi stolcami (martwicze zapalenie jelit)

Lekarz opiekujący się dzieckiem może również uznać wymienione poniżej działania niepożądane za ciężkie, zależnie od ogólnej oceny klinicznej.

Inne działania niepożądane

Często zgłaszane działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- miejscowe reakcje zapalne w miejscu podania infuzji
- zaburzenia pracy serca, takie jak szybkie bicie serca (częstoskurcz),
- zmiany stężenia cukru we krwi lub surowicy (hiperglikemia).

Niezbyt często zgłaszane działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- stymulacja ośrodkowego układu nerwowego, objawiająca się np. jako drgawki,
- zaburzenia pracy serca, takie jak nieregularne bicie serca (arytmia).

Rzadko zgłaszane działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

- reakcje uczuleniowe

Działania niepożądane, których częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- zakażenie krwi (posocznica)
- zmiany stężenia cukru we krwi lub surowicy (hipoglikemia), brak prawidłowego wzrostu, nietolerancja pokarmowa

- stymulacja ośrodkowego układu nerwowego m. in. rozdrażnienie, nerwowość, niepokój, uszkodzenie mózgu
- głuchota
- zwracanie pokarmu, zwiększenie objętości aspiratu z żołądka,
- zwiększenie wydalania moczu, zwiększenie stężenia niektórych składników moczu (sód i wapń)
- zmiany w zakresie badań krwi (zmniejszenie stężenia hemoglobiny po długotrwałym leczeniu i zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy na początku leczenia)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u noworodka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi opiekującemu się dzieckiem. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Gencebok

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Przed podaniem wszystkie roztwory podawane pozajelitowo należy kontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek materii. Po otwarciu ampulek produkt leczniczy należy natychmiast zużyć.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Gencebok

Substancją czynną leku jest cytrynian kofeiny.

Jeden ml zawiera 10 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 5 mg/ml kofeiny).

Jedna ampulka o objętości 1 ml zawiera 10 mg cytrynianu kofeiny (co odpowiada 5 mg kofeiny).

Inne składniki to kwas cytrynowy, cytrynian sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Gencebok i co zawiera opakowanie

Lek Gencebok jest roztworem do infuzji.

Lek Gencebok jest klarownym, bezbarwnym roztworem dostarczonym w szklanych ampulkach z dwoma niebieskimi pierścieniami kodującymi. Jedno pudełko tekturowe zawiera 50 ampulek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca (zwalnianie serii)

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

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

Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Magyarország

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

Malta

Cherubino

Tel: +365 2134 3270

info@cherubino.com.mt

Deutschland

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Nederland

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Eesti

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu

Norge

Nordic Prime ApS

Tlf: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk

Ελλάδα

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

info@specialtytherapeutics.gr

Österreich

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

España

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

France

Gennisium Pharma

Tél: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

Portugal

Gennisium Pharma

Tel: +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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

W celu uzyskania szczegółowych informacji należy zapoznać się z załączoną Charakterystyką Produktu Leczniczego Gencebok.