

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gencebok 10 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg kofeín-citrátu (zodpovedá 5 mg kofeínu).

Každá ampulka s objemom 1 ml obsahuje 10 mg kofeín-citrátu (zodpovedá 5 mg kofeínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry bezfarebný vodný roztok s pH=4,8 a osmolalitou od 65 do 95 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba primárneho apnoe predčasne narodených novorodencov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba kofeín-citrátom sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti intenzívnej starostlivosti o novorodencov. Liečba sa má uskutočniť len na jednotke intenzívnej starostlivosti o novorodencov, kde sú k dispozícii adekvátne prostriedky na sledovanie a monitorovanie pacienta.

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim u novorodencov, ktorí neboli v minulosti liečení, je nárazová dávka 20 mg kofeín-citrátu na kg telesnej hmotnosti podaných formou pomalej intravenózne infúzie počas 30 minút s použitím infúznej pumpy so striekačkou alebo iného kalibrovaného infúzneho zariadenia. Po 24-hodinovom intervale možno pomalou intravenóznou infúziou podať počas 10 minút každých 24 hodín udržiavacie dávky 5 mg na kg telesnej hmotnosti. Alternatívne možno každých 24 hodín podať udržiavacie dávky 5 mg na kg telesnej hmotnosti perorálne, napríklad nazálno-gastrickou sondou. Odporúčané nárazové a udržiavacie dávky kofeín-citrátu sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, ktorá objasňuje vzťah medzi injektovanými objemami a podanými dávkami vyjadrenými ako kofeín-citrát.

Dávka vyjadrená ako báza kofeínu je polovica dávky vyjadrenej ako kofeín-citrát (10 mg kofeín-citrátu zodpovedá 5 mg bázy kofeínu).

	Dávka kofeín-citrátu (objem)	Dávka kofeín-citrátu (mg/kg telesnej hmotnosti)	Cesta podávania	Frekvencia
Nárazová dávka	2,0 ml/kg telesnej hmotnosti	20 mg/kg telesnej hmotnosti	Intravenózna infúzia (počas 30 minút)	Jedenkrát
Udržiavacia dávka*	0,5 ml/kg telesnej hmotnosti	5 mg/kg telesnej hmotnosti	Intravenózna infúzia (počas 10 minút) alebo perorálne podanie	Každých 24 hodín*

* Začína sa 24 hodín po podaní nárazovej dávky

U predčasne narodených novorodencov s nedostatočnou klinickou odpoveďou na odporúčanú nárazovú dávku sa môže po 24 hodinách podať druhá nárazová dávka 10 – 20 mg/kg maximálne.

Vyššie udržiavacie dávky 10 mg/kg telesnej hmotnosti možno zvážiť v prípade nedostatočnej odpovede berúc do úvahy potenciál kofeínu akumulovať sa vzhľadom na jeho dlhý eliminačný polčas u predčasne narodených novorodencov a progresívne narastajúcu kapacitu metabolizovať kofeín v súvislosti s gestačným a chronologickým vekom (pozri časť 5.2). Tam, kde je to klinicky indikované, sa majú monitorovať hladiny kofeínu v plazme. Možno bude potrebné opäť zvážiť diagnózu apnoe po predčasnom pôrode ak pacienti neadekvátne odpovedia na druhú nárazovú dávku alebo na udržiavaciu dávku 10 mg/kg/deň (pozri časť 4.4).

Nastavenia dávkovania a monitoring

V prípadoch neúplnej klinickej odpovede alebo príznakov toxicity bude možno nutné pravidelne počas liečby monitorovať koncentrácie kofeínu v plazme.

Okrem toho bude možno potrebné upraviť dávky podľa lekárskeho úsudku po bežnom monitorovaní koncentrácií kofeínu v plazme v prípade rizikových situácií ako sú:

- veľmi predčasne narodení novorodenci (< 28 týždňov gestačné obdobie a/alebo telesná hmotnosť <1 000 g) obzvlášť tí, ktorí dostávajú parenterálnu výživu
- dojčatá s poruchou funkcie pečene a obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)
- dojčatá so záchvatovými poruchami
- dojčatá so známym a klinicky významným ochorením srdca
- dojčatá, ktorým sa súbežne podávajú lieky, o ktorých je známe, že pôsobia na metabolizmus kofeínu (pozri časť 4.5).
- dojčatá, ktorých matky konzumujú kofeín počas dojčenia

Základné hladiny kofeínu sa odporúča merať u:

- dojčiat, ktorých matky možno pred pôrodom požili veľké množstvá kofeínu (pozri časť 4.4)
- dojčiat, ktoré boli v minulosti liečené teofylínom, látkou, ktorá sa metabolizuje na kofeín.

Kofeín má u predčasne narodených novorodencov predĺžený biologický polčas a existuje tu potenciál pre akumuláciu, čo si môže vyžadovať monitorovanie dojčiat liečených počas dlhšieho obdobia (pozri časť 5.2).

Krvné vzorky na monitorovanie sa v prípade terapeutického zlyhania majú odobrať ihneď pred podaním nasledujúcej dávky, a ak existuje podozrenie na toxicitu, vzorky sa odoberú 2 až 4 hodiny po predchádzajúcej dávke.

Hoci nebolo rozpätie terapeutických plazmatických koncentrácií kofeínu v literatúre určené, v štúdiách spojených s klinickým prospechom sa hladiny kofeínu pohybovali v rozmedzí 8 až 30 mg/l a pri hodnotách plazmatických koncentrácií menej ako 50 mg/l sa obvyčajne neudávali žiadne znepokojujúce pozorovania.

Trvanie liečby

Optimálne trvanie liečby nebolo stanovené. V nedávnej veľkej multicentrickej štúdii s predčasne narodenými novorodencami bola hlásená stredná hodnota dĺžky liečby 37 dní.

V klinickej praxi pokračuje liečba zvyčajne dovtedy, kým dojča nedosiahne gestačný a chronologický vek 37 týždňov, kedy apnoe po predčasnom pôrode obvyčajne spontánne odznie. Túto časovú hranicu však možno skorigovať v jednotlivých prípadoch v závislosti na klinickom posudku podľa odpovedi na liečbu, stálej prítomnosti epizód apnoe napriek liečbe, alebo podľa iných klinických úvah. Podanie kofeín-citrátu sa odporúča ukončiť, ak u pacienta uplynie 5 – 7 dní bez významného záchvatu apnoe.

Ak má pacient rekurentné apnoe, možno liečbu kofeín-citrátom opätovne začať buď s udržiavacou dávkou alebo s polovicou nárazovej dávky. Závisí to od časového intervalu medzi ukončením podávania kofeín-citrátu a opakovaným objavením sa apnoe.

Vzhľadom na pomalú elimináciu kofeínu v tejto populácii pacientov neexistuje požiadavka na postupné znižovanie dávky pri ukončení liečby. Keďže existuje riziko opakovaného výskytu apnoe po ukončení liečby kofeín-citrátom, má sa pokračovať v monitorovaní pacienta približne po dobu jedného týždňa.

Poškodenie pečene a obličiek

Skúsenosti s pacientmi s poškodením obličiek a pečene sú obmedzené. V štúdii bezpečnosti po registrácii lieku sa frekvencia výskytu nežiaducich reakcií u malého počtu veľmi predčasne narodených novorodencov s poškodením obličiek/pečene zdala vyššia ako u predčasne narodených novorodencov bez poškodenia orgánov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pri prítomnosti obličkovej nedostatočnosti sa zvyšuje potenciál kumulácie. Vyžaduje sa znížená denná udržiavacia dávka kofeín-citrátu a dávkovanie má byť usmernené meraniami hladín kofeínu v plazme. U veľmi predčasne narodených novorodencov nezávisí klírens kofeínu od funkcie pečene. Metabolizmus kofeínu v pečeni sa vyvíja postupne počas týždňov po pôrode, u starších dojčiat môže ochorenie pečene vyžadovať potrebu monitorovania hladín kofeínu v plazme a môže si tiež vyžadovať úpravu dávky (pozri časť 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Kofeín-citrát možno podať intravenóznou infúziou alebo perorálne. Liek sa nesmie podať intramuskulárnou, subkutánnou, intratekálnou alebo intraperitoneálnou injekciou.

Pri intravenóznom podaní sa musí kofeín-citrát podať kontrolovanou intravenóznou infúziou s použitím len infúznej pumpy so striekačkou alebo iného kalibrovaného infúzneho zariadenia. Kofeín-citrát možno použiť buď bez zriedenia, alebo zriedený sterilným infúznym roztokom ako napríklad glukóza 50 mg/ml (5 %), chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo glukonát vápenatý 100 mg/ml (10 %), a to ihneď po odobratí z ampulky (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Apnoe

Apnoe po predčasnom pôrode je diagnóza založená na princípe vylučovania. Iné príčiny apnoe (napr. poruchy centrálnej nervovej sústavy, primárne ochorenie pľúc, anémia, sepsa, poruchy metabolizmu, kardiovaskulárne anomálie alebo obštrukčná apnoe) sa musia vylúčiť alebo riadne liečiť pred začatím liečby kofeín-citrátom. Neúspešná odpoveď na liečbu kofeínom (potvrdená meraním hladín v plazme, ak je to potrebné) môže naznačovať inú príčinu apnoe.

Spotreba kofeínu

U novorodencov narodených matkám, ktoré pred pôrodom prijímali veľké množstvo kofeínu, sa majú zmerať základné hladiny koncentrácie kofeínu v plazme pred začatím liečby kofeín-citrátom, keďže kofeín dobre prestupuje cez placentu do krvného obehu plodu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Dojčiace matky novorodencov liečených kofeín-citrátom nesmú prijímať potravu a nápoje s obsahom kofeínu, ani lieky obsahujúce kofeín (pozri časť 4.6), keďže sa kofeín vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.2).

Teofylín

U novorodencov v minulosti liečených teofylínom sa musia pred začatím liečby kofeín-citrátom merať základné koncentrácie kofeínu v plazme, pretože predčasne narodení novorodenci metabolizujú teofylín na kofeín.

Záchvaty

Kofeín stimuluje centrálnu nervovú sústavu a v prípadoch predávkovania kofeínom boli hlásené epileptické záchvaty. Ak sa kofeín-citrát používa u novorodencov so záchvatovými poruchami, musí sa postupovať mimoriadne opatrne.

Kardiovaskulárne reakcie

V publikovaných štúdiách sa ukázalo, že kofeín zvyšuje srdcový tep, výkon ľavej komory a komorový objem krvi. Preto sa musí kofeín-citrát u novorodencov so známym kardiovaskulárnym ochorením používať s opatnosťou. K dispozícii sú dôkazy, že kofeín spôsobuje u náchylných jedincov tachyarytmie. U novorodencov je to obvyčajne jednoduchá sinusová tachykardia. Ak sa na zázname kardiokardiografu (cardiotocograph, CTG) objavili akékoľvek nezvyčajné poruchy rytmu pred narodením dieťaťa, kofeín-citrát sa musí podávať opatrne.

Poškodenie obličiek a pečene

Kofeín-citrát sa musí podávať opatrne u predčasne narodených novorodencov s poškodenou funkciou obličiek alebo pečene. V štúdiu bezpečnosti po registrácii lieku sa frekvencia nežiaducich reakcií u malého počtu veľmi predčasne narodených novorodencov s poškodením obličiek/pečene zdala vyššia ako u predčasne narodených novorodencov bez poškodenia orgánov (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). Dávky sa majú upraviť podľa monitorovania koncentrácií kofeínu v plazme, aby sa v tejto populácii predišlo toxicite.

Nekrotizujúca enterokolitída

Nekrotizujúca enterokolitída je bežnou príčinou morbiditu a mortality u predčasne narodených novorodencov. K dispozícii sú hlásenia o možnej súvislosti medzi použitím metylxantínov a vývinom nekrotizujúcej enterokolitídy. Kauzálny vzťah medzi použitím kofeínu alebo iných metylxantínov a nekrotizujúcou enterokolitídou však nebol stanovený. Ako v prípade všetkých predčasne narodených novorodencov, tí novorodenci, ktoré sú liečené kofeín-citrátom, musia byť starostlivo monitorovaní, aby sa u nich nevyvinula nekrotizujúca enterokolitída (pozri časť 4.8).

Kofeín-citrát sa má použiť s opatnosťou u dojčiat trpiacich gastro-ezofagálnym refluxom, keďže liečba môže tento stav zhoršiť.

Kofeín-citrát spôsobuje generalizované zvýšenie metabolizmu, čo môže počas liečby viesť k vyšším požiadavkám na energiu a výživu.

Diuréza a strata elektrolytov vyvolaná kofeín-citrátom môže viesť k nutnosti korekcie porúch tekutín a elektrolytov.

4.5 Liekové a iné interakcie

U predčasne narodených novorodencov sa objavuje interkonverzia medzi kofeínom a teofylínom. Tieto liečivá sa nesmú používať súbežne.

Cytochróm P450 1A2 (CYP1A2) je hlavný enzým podieľajúci sa na metabolizme kofeínu u ľudí. Preto má kofeín potenciál interagovať s liečivami, ktoré sú substrátmi pre CYP1A2, inhibovať CYP1A2, alebo indukovať CYP1A2. Metabolizmus kofeínu u predčasne narodených novorodencov je však limitovaný vzhľadom na ich nevyvinutý systém pečeneých enzýmov.

Aj keď existuje málo údajov o interakciách kofeínu s inými liečivami u predčasne narodených novorodencov, nižšie dávky kofeín-citrátu môžu byť potrebné pri súbežnom podaní liečiv, o ktorých je hlásené, že znižujú elimináciu kofeínu u dospelých (napr. cimetidín a ketokonazol). Môžu byť potrebné vyššie dávky kofeín-citrátu pri súbežnom podaní liečiv, ktoré zvyšujú elimináciu kofeínu (napr. fenobarbital a fenytoín). Kde existuje pochybnosť o možných interakciách, musia sa merať koncentrácie kofeínu v plazme.

Keďže nadmerný rast baktérií v čreve súvisí s vývinom nekrotizujúcej enterokolitídy, súbežné podávanie kofeín-citrátu s inými liekmi, ktoré potláčajú sekréciu žalúdočnej kyseliny (antihistamínové blokátory H₂ receptora alebo inhibítory protónovej pumpy) môže teoreticky zvýšiť riziko nekrotizujúcej enterokolitídy (pozri časť 4.4 a 4.8).

Súbežné používanie kofeínu a doxapramu môže potenciovat' ich stimulačné účinky na kardiovaskulárnu a centrálnu nervovú sústavu. Ak sa súbežné podávanie indikuje, srdcový tep a krvný tlak musí byť starostlivo monitorovaný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že kofeín vo vysokých dávkach je embryotoxický a teratogénny. Tieto účinky nie sú významné vzhľadom na krátkodobé podanie populácii predčasne narodených novorodencov (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Kofeín sa vylučuje do materského mlieka a dobre prestupuje cez placentu do krvného obehu plodu (pozri časť 5.2).

Dojčiace matky novorodencov liečených kofeín-citrátom nesmú prijímať potravu a nápoje s obsahom kofeínu, ani lieky obsahujúce kofeín.

U novorodencov narodených matkám, ktoré pred pôrodom prijímali veľké množstvá kofeínu, sa pred začatím liečby kofeín-citrátom majú zmerať základné hladiny koncentrácie kofeínu v plazme (pozri časť 4.4).

Fertilita

Účinky na reprodukčnú výkonnosť pozorované u zvierat nie sú relevantné pre jej indikáciu u predčasne narodených novorodencov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe známych farmakologických a toxikologických vlastností kofeínu a iných metylxantínov je možné predpovedať pravdepodobné nežiaduce reakcie kofeín-citrátu. Opísané účinky zahŕňajú stimuláciu centrálnej nervovej sústavy (CNS) ako kŕče, dráždivosť, nepokoj a triaška, účinky na srdce ako tachykardia, arytmia, hypertenzia a zvýšený komorový objem krvi a poruchy metabolizmu a výživy ako hyperglykémia. Tieto účinky súvisia s dávkou a môžu si vynútiť meranie hladín v plazme a zníženie dávky.

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky krátko- a dlhodobo opísané v publikovanej literatúre a získané zo štúdie bezpečnosti po registrácii lieku, ktoré môžu súvisieť s kofeín-citrátom, sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a preferovaných výrazov (MedDRA).

Frekvencia je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Sepsa	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitívne reakcie	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	Časté
	Hypoglykémia, neprospievanie vo vývoji a raste, intolerancia výživy	Neznáme
Poruchy nervového systému	Kŕče	Menej časté
	Dráždivosť, triaška, nepokoj, zranenie mozgu	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Časté
	Arytmia	Menej časté
	Zvýšený výkon ľavej komory a zvýšený komorový objem krvi.	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Regurgitácia, zvýšená gastrická sekrécia, nekrotizujúca enterokolitída	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Flebitída v mieste infúzie, zápal v mieste infúzie	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšený výdaj moču, zvýšená hladina sodíka a vápnika v moči, znížená	Neznáme

	hladina hemoglobínu, znížená hladina tyroxínu	
--	---	--

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nekrotizujúca enterokolitída je bežnou príčinou morbidita a mortality u predčasne narodených novorodencov. K dispozícii sú hlásenia o možnej súvislosti medzi použitím metylxantínov a vývinom nekrotizujúcej enterokolitídy. Kauzálny vzťah medzi použitím kofeínu alebo iných metylxantínov a nekrotizujúcou enterokolitídou však nebol stanovený.

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s použitím kofeín-citrátu u 85 predčasne narodených novorodencov (pozri časť 5.1) bola nekrotizujúca enterokolitída diagnostikovaná v zaslepenej fáze štúdie u dvoch novorodencov s aktívnou liečbou a u jedného s placebom; v nezaslepenej fáze štúdie u troch novorodencov s kofeínom. Traja z novorodencov, u ktorých sa počas štúdie vyvinula nekrotizujúca enterokolitída, zomreli. Veľká multicentrická štúdia (n=2006) skúmajúca dlhodobý výsledok u predčasne narodených novorodencov liečených kofeín-citrátom (pozri časť 5.1) neukázala v skupine s kofeínom zvýšenú frekvenciu nekrotizujúcej enterokolitídy v porovnaní s placebom. Ako v prípade všetkých predčasne narodených novorodencov, tí novorodenci, ktorí sú liečení kofeín-citrátom, musia byť starostlivo monitorovaní, aby sa u nich nevyvinula nekrotizujúca enterokolitída (pozri časť 4.4).

Zranenie mozgu, kŕče a hluchota sa pozorovali, ale boli častejšie v skupine s placebom.

Kofeín môže potlačiť syntézu erytropoetínu, a tak znižovať koncentráciu hemoglobínu počas dlhšej liečby.

Prechodné poklesy hladiny tyroxínu (T4) sa zaznamenali u dojčiat na začiatku liečby, ale nepretržovali počas udržiavacej liečby.

Dostupné dôkazy nenaznačujú žiadne nežiaduce dlhodobé reakcie na liečbu novorodencov kofeínom čo sa týka výsledku neurologického vývoja, zlyhania vývoja a rastu alebo kardiovaskulárnej, gastrointestinálnej alebo endokrinnnej sústavy. Zdá sa, že kofeín nezhoršuje cerebrálnu hypoxiu a nevyvoláva žiadne následné poškodenie, aj keď túto možnosť nemožno vylúčiť.

Iné osobitné populácie

V štúdií bezpečnosti po registrácii lieku u 506 predčasne narodených novorodencov liečených kofeín-citrátom sa získali údaje o bezpečnosti u 31 veľmi predčasne narodených novorodencov s poškodením obličiek/pečene. Nežiaduce reakcie v tejto podskupine detí s poškodením orgánov sa zdali častejšie ako u iných sledovaných novorodencov bez poškodenia orgánov. Najčastejšie boli hlásené poruchy srdca a srdcovej činnosti (tachykardia a jeden prípad arytmie).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Po predávkovaní sú publikované hladiny kofeínu v plazme v rozmedzí približne 50 mg/l až 350 mg/l.

Symptómy

V literatúre hlásené príznaky a symptómy po predávkovaní kofeínu u predčasne narodených novorodencov zahŕňajú hyperglykémiu, hypokaliémiu, jemné chvenie končatín, nepokoj, hypertóniu, opistotonus, tonické klonické pohyby, epileptické záchvaty, tachypnoe, tachykardiu, zvracanie, gastrické dráždenie, gastrointestinálne krvácanie, pyrexiiu, triašku, zvýšenú hladinu močoviny v krvi a zvýšený počet bielych krviniek, bezúčelné pohyby sánky a pier. V jednom prípade bolo predávkovanie kofeínom

komplikované vývojom intraventrikulárneho krvácania s dlhodobými neurologickými následkami. U predčasne narodených novorodencov nebolo pri predávkovaní kofeínom hlásené žiadne úmrtie.

Manažment

Liečba predávkovania kofeínom je primárne symptomatická a podporná. Koncentrácie draslíka a glukózy v plazme sa musia monitorovať a hypokaliémia a hyperglykémia sa musia korigovať. Bol preukázaný pokles koncentrácie kofeínu v plazme po výmennej transfúzii. Kŕče je možné liečiť intravenóznym podaním antikonvulzív (diazepam alebo barbituráty ako pentobarbital sodný alebo fenobarbital).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptiká, deriváty xantínu, ATC kód: N06BC01

Mechanizmus účinku

Kofeín je štruktúrne príbuzný metylxantínom teofylínu a teobromínu.

Väčšina jeho účinkov sa pripisovala antagonizmu na adenosínových receptoroch oboch podtypov A₁ a A_{2A}, ktorý bol demonštrovaný metódou viazania receptoru (receptor binding assay) a pozorovaný pri približne takých koncentráciách, aké sa terapeuticky dosiahnu pri tejto indikácii.

Farmakodynamické účinky

Hlavný účinok kofeínu je stimulácia CNS. Toto je základom jeho účinku pri apnoe po predčasnom pôrode, pričom bolo navrhnutých niekoľko mechanizmov účinku vrátane: (1) stimulácie respiračného centra, (2) zvýšenie minútovej ventilácie, (3) zníženie prahu pre hyperkapnie, (4) zvýšenej odpovede na hyperkapniu, (5) zvýšeného napätia kostrových svalov, (6) zníženej únavy bránice, (7) zvýšenej rýchlosti metabolizmu a (8) zvýšenej spotreby kyslíka.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť kofeín-citrátu sa hodnotila v multicentrickej randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií, v ktorej sa porovnával kofeín-citrát s placebom u 85 predčasne narodených novorodencov (gestačné obdobie 28 až <33 týždňov) s apnoe po predčasnom pôrode. Novorodenci dostali nárazovú dávku 20 mg/kg kofeín-citrátu intravenózne. Udržiavacia dávka 5 mg/kg kofeín-citrátu sa potom podala buď intravenózne alebo perorálne (cez výživovú sondu) počas 10 – 12 dní. Podľa protokolu bolo dovolené, aby boli novorodenci „zachránení“ nezaslepenou liečbou kofeín-citrátom, ak ich apnoe ostane nekontrolované. V tom prípade dostali novorodenci druhú nárazovú dávku 20 mg/kg kofeín-citrátu po prvom dni liečby a pred ôsmym dňom liečby.

Dni bez apnoe bolo viac v prípade liečby kofeín-citrátom (3,0 dní, v porovnaní s 1,2 dňami s placebom; p=0,005); taktiež vyššie percento pacientov nemalo apnoe po dobu ≥ 8 dní (kofeín 22 % v porovnaní s placebom 0 %).

Nedávna veľká placebom kontrolovaná multicentrická štúdia (n=2006) skúmala krátkodobé a dlhodobé (18 a 21 mesiacov) výsledky u predčasne narodených novorodencov liečených kofeín-citrátom.

Novorodenci randomizovaní na liečbu kofeín-citrátom dostali nárazovú intravenóznú dávku 20 mg/kg, po ktorej nasledovala denná udržiavacia dávka 5 mg/kg. Ak apnoe pretrvávalo, denná udržiavacia dávka sa mohla zvýšiť na maximálnu dávku 10 mg/kg kofeín-citrátu. Udržiavacie dávky sa upravovali týždenne podľa zmien telesnej hmotnosti a mohli sa podať perorálne, keď bol novorodenec schopný tolerovať plnú enterálnu výživu. Liečba kofeínom znižovala stupeň bronchopulmonárnej dysplázie [pomer

pravdepodobnosti (95 %IS) 0,63 (0,52 až 0,76)] a zlepšovala prežitie bez neurologickej invalidity [pomer pravdepodobnosti (95 %IS) 0,77 (0,64 až 0,93)].

Veľkosť a spôsob účinku kofeínu na úmrtie a invaliditu sa líšili v závislosti od stupňa dychovej podpory, ktorú dojčatá potrebovali pri randomizácii, naznačujú väčší prospech u novorodencov s dychovou podporou [pomer pravdepodobnosti (95%IS) pre smrť a nespôsobilosť, pozri tabuľku nižšie].

Úmrtie alebo invalidita podľa podskupiny s dychovou podporou pri vstupe do štúdie

Podskupina	Pomer pravdepodobnosti (95 % IS)
Bez podpory	1,32 (0,81 až 2,14)
Neinvazívna podpora	0,73 (0,52 až 1,03)
Endotracheálna trubica	0,73 (0,57 až 0,94)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kofeín-citrát vo vodnom roztoku dobre disociuje. Citrátová skupina sa pri infúzii alebo požití rýchlo metabolizuje.

Absorpcia

Začiatok účinku kofeínu z kofeín-citrátu je do niekoľkých minút po začatí infúzie. Po perorálnom podaní 10 mg bázy kofeínu/kg telesnej hmotnosti predčasne narodeným novorodencom sa maximálne koncentrácie kofeínu v plazme ($C_{\max}$) pohybovali v rozmedzí od 6 do 10 mg/l a priemerný čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie ($t_{\max}$) bol medzi 30 min a 2 hod. Rozsah absorpcie nie je ovplyvnený podaním materskej výživy, ale $t_{\max}$ môže byť predĺžený.

Distribúcia

Kofeín sa po podaní kofeín-citrátu rýchlo distribuuje do mozgu. Koncentrácie kofeínu v cerebrospinálnej tekutine predčasne narodených novorodencov sa približujú hladinám v plazme. Priemerný distribučný objem (V_d) kofeínu u dojčiat (0,8 – 0,9 l/kg) je mierne vyšší ako u dospelých (0,6 l/kg). Údaje o väzbe na plazmatické proteíny nie sú pre novorodencov a dojčatá dostupné. Priemerná väzba na proteíny *in vitro* je u dospelých hlásená približne 36 %.

Kofeín dobre prestupuje cez placentu do fetálneho krvného obehu a vylučuje sa do materského mlieka.

Biotransformácia

Metabolizmus kofeínu je u predčasne narodených novorodencov veľmi limitovaný vzhľadom na ich nevyvinutý systém pečňových enzýmov. Väčšina liečiva sa vylučuje močom. Pečňový cytochróm P450 1A2 (CYP1A2) sa podieľa na biotransformácii kofeínu u starších jedincov.

Interkonverzia medzi kofeínom a teofylínom bola hlásená u predčasne narodených novorodencov; hladiny kofeínu sú približne 25 % hladín teofylínu po podaní teofylínu a očakáva sa, že sa približne 3 – 8 % podaného kofeínu premení na teofylín.

Eliminácia

U mladších dojčiat je eliminácia kofeínu oveľa pomalšia ako u dospelých a to kvôli nevyvinutej funkcii pečene a/alebo obličiek. U novorodencov k vylučovaniu kofeínu dochádza takmer výlučne exkréciou obličkami. Priemerný biologický polčas ($t_{1/2}$) a frakcia kofeínu vylúčená močom novorodencov v nezmenenej forme (A_e) sú nepriamo úmerné gestačnému/chronologickému veku. U novorodencov je $t_{1/2}$ približne 3 – 4 dni a A_e je približne 86 % (do 6 dní). Do 9 mesiacov veku sa metabolizmus kofeínu u dojčiat približi metabolizmu u dospelých ($t_{1/2}$ = 5 hodín a A_e = 1 %).

Štúdie skúmajúce farmakokinetiku kofeínu u novorodencov s pečňovou alebo obličkovou nedostatočnosťou sa nevykonali.

Pri významnom poškodení funkcie obličiek vzhľadom na zvýšený potenciál kumulácie sa vyžaduje zníženie dennej udržiavacej dávky kofeínu a dávkovanie má byť upravované na základe merania hladín kofeínu v plazme. U predčasne narodených novorodencov s cholestatickou hepatitídou sa zistil predĺžený eliminačný polčas kofeínu s nárastom hladín kofeínu v plazme nad hranicu normálnych hodnôt, čo naznačuje zvýšenú opatrnosť pri dávkovaní u týchto pacientov (pozri časť 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní kofeínu neodhalili žiadne závažné riziko pre ľudí. Pri vysokých dávkach sa však vyvolali u hlodavcov kŕče. Pri terapeutických hladinách sa u novonarodených potkanov vyvolali niektoré zmeny správania najpravdepodobnejšie ako výsledok zvýšenej expresie adenozinových receptorov, ktorá pretrvávala do dospelosti. Ukázalo sa, že kofeín je bez mutagénneho a onkogénneho rizika. Teratogénny potenciál a účinky na reprodukčný výkon pozorované u zvierat nie sú významné pre indikáciu kofeínu v populácii predčasne narodených novorodencov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát kyseliny citrónovej
Citrát sodný
Voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať alebo súbežne podávať v tom istom intravenóznom sete s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po otvorení ampulky musí byť liek ihneď použitý.

Chemická a fyzikálna kompatibilita nariedeného roztoku sa dokázala počas 24 hodín pri 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska musí byť liek, ak je podávaný s infúznym roztokom, použitý ihneď po zriadení aseptickou technikou.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie nariedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka s objemom 1 ml z číreho skla typu I s 2 kruhovými označeniami.
Veľkosť balenia: 50 ampuliek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Počas zaobchádzania s liekom musí byť dodržiavaná prísna aseptická technika, keďže sa v lieku nenachádza žiadna konzervačná látka.

Gencebok sa musí pred podaním vizuálne skontrolovať za účelom zistenia prítomnosti častí a zmeny farby. Ampulky obsahujúce roztok so zmenenou farbou alebo s viditeľnými častí sa musia zlikvidovať.

Gencebok sa môže použiť buď bez zriedenia alebo zriedený sterilným infúznym roztokom ako glukóza 50 mg/ml (5 %) alebo chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) alebo glukonát vápenatý 100 mg/ml (10 %) ihneď po odobratí z ampulky.

Nariedený roztok musí byť číry a bezfarebný. Nezriedené a zriedené parenterálne roztoky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať za účelom zistenia prítomnosti častí a zmeny farby. Roztok sa nesmie použiť, ak je jeho farba zmenená, alebo ak sú prítomné cudzie častí.

Len na jednorazové použitie. Akékoľvek nepoužité časti v ampulke sa musia zničiť. Nepoužité časti sa nesmú uchovávať pre neskoršie podanie.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1465/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. Augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa dohodne s príslušnými národnými autoritami členských štátov na konečnej verzii textu vývesky vhodnej na umiestnenie na jednotkách intenzívnej starostlivosti o novorodencov. Oznam na výveske musí obsahovať nasledujúce kľúčové prvky a musí byť pri uvedení lieku na trh dodaný všetkým jednotkám intenzívnej starostlivosti o novorodencov, kde je pravdepodobné, že sa liek bude používať:

- Gencebok sa používa na liečbu primárneho apnoe.
- Liečba liekom Gencebok sa musí uskutočniť na jednotkách intenzívnej starostlivosti pre novorodencov, musí byť iniciovaná a vedená pod dohľadom lekára skúseneho v oblasti intenzívnej starostlivosti o novorodencov.
- Údaje o nárazovej a udržiavacej dávke a o tom, že sa kofeín môže u predčasne narodených novorodencov akumulovať vzhľadom na jeho dlhý eliminačný polčas.
- Dávka vyjadrená ako báza kofeínu je polovica dávky kofeínu vyjadrenej ako kofeín-citrát (10 mg kofeín-citrátu zodpovedá 5 mg bázy kofeínu) a lekárske predpis musí jasne uvádzať, že sa má podať kofeín-citrát.
- Gencebok obsahuje 10 mg kofeín-citrátu, čo zodpovedá 5 mg bázy kofeínu, a má sa podávať podľa ďalej uvedenej schémy dávkovania:

	Dávka kofeín-citrátu (objem)	Dávka kofeín-citrátu (mg/kg telesnej hmotnosti)	Cesta podania	Frekvencia
Nárazová dávka	2,0 ml/kg telesnej hmotnosti	20 mg/kg telesnej hmotnosti	Intravenózna infúzia (počas 30 minút)	Jedenkrát
Udržiavacia dávka*	0,5 ml/kg telesnej hmotnosti	5 mg/kg telesnej hmotnosti	Intravenózna infúzia (počas 10 minút) alebo perorálne podanie	Každých 24 hodín*

* Začína sa 24 hodín po podaní nárazovej dávky

- Liek sa má použiť ihneď po otvorení ampulky a nepoužité časti v ampulke sa majú znehodnotiť.
- Základné hladiny v plazme sa musia merať vzhľadom na riziko zvýšenej toxicity, ak
 - o bol novorodenec v minulosti liečený teofylínom
 - o matka prijímala pred pôrodom alebo počas dojčenia veľké množstvo kofeínu.
- Kofeín a teofylín sa nesmú používať súbežne.
- Ak sa súbežne používajú kofeín a doxapram, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní.
- Môže byť nevyhnutné dodatočné monitorovanie hladín kofeínu v plazme a úprava dávky v situáciách so zvýšeným rizikom ako napr. u predčasne narodených novorodencov:
 - o s cholestatickou hepatitídou
 - o s významným poškodením funkcie obličiek
 - o s konvulznými poruchami
 - o s ochorením srdca
 - o s gestačným vekom menej ako 28 týždňov a/alebo hmotnosťou <1000 g obzvlášť ak dostávajú parenterálnu výživu
 - o so súbežným podávaním liekov, o ktorých je známe, že pôsobia na metabolizmus kofeínu.
- Poruchy funkcie srdca (vrátane arytmií) sa môžu objaviť u novorodencov s pre-existujúcou chorobou srdca.
- Všetky podozrenia na nežiaduce reakcie musia byť hlásené v súlade s národnými požiadavkami o hlásení nežiaducich účinkov.

- Obzvlášť ak existuje podozrenie, že konvulzie, epileptické záchvaty, nekrotizujúca enterokolitída, symptómy a príznaky abstinencie kofeínu, klinicky abnormálne zníženie prírastku na hmotnosti dojčat'a alebo interakcie s inými liekmi súvisia s použitím kofeín-citrátu, musia byť tieto hlásené <vložte miestny názov a adresu Gennisium Pharma >

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓNOVÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Gencebok 10 mg/ml infúzny roztok
kofeín-citrát
(zodpovedá 5 mg/ml bázy kofeínu)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá ampulka s objemom 1 ml obsahuje 10 mg kofeín-citrátu (zodpovedá 5 mg bázy kofeínu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát kyseliny citrónovej, citrát sodný, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
50 ampuliek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie
Perorálne použitie
Len na jednorazové použitie.

6 ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Použite ihneď po otvorení alebo riedení.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý roztok zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1465/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA AMPULKE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Gencebok 10 mg/ml infúzny roztok
kofeín-citrát
(zodpovedá 5 mg/ml bázy kofeínu)
intravenózne/perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 mg/1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Gencebok 10 mg/ml infúzny roztok kofeín-citrát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako sa začne liečba vášho novorodenca týmto liekom, pretože obsahuje dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa.
- Ak sa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Gencebok a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa dostane Gencebok
3. Ako používať Gencebok
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Gencebok
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Gencebok a na čo sa používa

Gencebok obsahuje liečivo kofeín-citrát, stimulujúce centrálnu nervovú sústavu, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných metylxantíny.

Gencebok sa používa na liečbu prerušovaného dýchania u predčasne narodených novorodencov (primárne apnoe u predčasne narodených novorodencov).

Tieto krátke intervaly, keď predčasne narodení novorodenci prestanú dýchať, sú spôsobené nezrelosťou dýchacieho centra dieťaťa.

Tento liek preukázateľne znižuje počet epizód prerušenia dýchania u predčasne narodených novorodencov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa dostane Gencebok

Nepoužívajte Gencebok

- Ak je novorodenec alergický na kofeín-citrát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako váš novorodenec dostane Gencebok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa.

Po predčasnom pôrode, pred začatím liečby apnoe liekom Gencebok, musia byť vylúčené iné príčiny apnoe alebo musia byť riadne liečené lekárom vášho dieťaťa.

Gencebok sa má používať opatrne. Informujte, prosím, lekára vášho dieťaťa:

- Ak novorodenec trpí epileptickými záchvatmi.
- Ak novorodenec trpí akýmkoľvek srdcovým ochorením.

- Ak má novorodenec problémy s obličkami alebo pečeňou.
- Ak má novorodenec často vracanie.
- Ak novorodenec močí viac ako zvyčajne.
- Ak má novorodenec znížený prírastok telesnej hmotnosti alebo znížený príjem potravy.
- Ak ste vy (matka) požívali pred pôrodom kofeín.

Iné lieky a Gencebok

Ak teraz váš novorodenec užíva, alebo v poslednom čase užíval, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi svojho dieťaťa.

Informujte, prosím, svojho detského lekára, ak váš novorodenec bol už predtým liečený teofylínom.

Počas liečby liekom Gencebok nepoužívajte ďalej uvedené lieky bez toho, aby ste sa o tom porozprávali s lekárom svojho dieťaťa. Lekár možno upravi dávkou alebo vymení jeden z liekov za nejaký iný:

- teofylín (používa sa na liečbu dýchacích ťažkostí)
- doxapram (používa sa na liečbu dýchacích ťažkostí)
- cimetidín (používa sa na liečbu ochorenia žalúdka)
- ketokonazol (používa sa na liečbu hubových infekcií)
- fenobarbital (používa sa na liečbu epilepsie)
- fenytoín (používa sa na liečbu epilepsie).

Tento liek môže zvýšiť riziko vzniku závažnej choroby čriev s krvavou stolicou (nekrotizujúca enterokolitída), ak sa podáva s liekmi používanými na liečbu ochorenia žalúdka (napríklad antihistamínové blokátory H_2 receptora alebo inhibítory protónovej pumpy, ktoré znižujú sekréciu žalúdočnej kyseliny).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak vy (matka) dojčíte svoje dieťa počas liečby liekom Gencebok, nesmiete piť kávu alebo prijímať akékoľvek iné produkty s vysokým obsahom kofeínu, keďže kofeín prestupuje do materského mlieka.

Gencebok obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Gencebok

Gencebok sa má použiť len na jednotkách intenzívnej starostlivosti o novorodencov, kde sa nachádzajú adekvátne prostriedky na pozorovanie a monitorovanie pacienta. Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára skúseného v oblasti intenzívnej starostlivosti o novorodencov.

Dávka

Lekár vášho dieťaťa predpíše správne množstvo lieku Gencebok podľa telesnej hmotnosti dieťaťa.

Začiatková dávka je 20 mg na kg telesnej hmotnosti (zodpovedá 2 ml na kg telesnej hmotnosti).

Udržiavacia dávka je 5 mg na kg telesnej hmotnosti (zodpovedá 0,5 ml na kg telesnej hmotnosti) každých 24 hodín.

Cesta a spôsob podávania

Gencebok sa podáva infúzne kontrolovanou intravenóznou infúziou s použitím infúznej pumpy so striekačkou alebo iného kalibrovaného infúzneho zariadenia. Táto metóda je tiež známa ako „kvapková“.

Niektoré dávky (udržiavacie) môžu byť podané cez ústa.

Možno sa lekár vášho dieťaťa rozhodne, že bude potrebné kontrolovať hladiny kofeínu krvným testom pravidelne počas liečby, aby sa predišlo toxicite.

Trvanie liečby

Lekár vášho dieťaťa presne rozhodne, ako dlho musí váš novorodenec pokračovať v liečbe liekom Gencebok.

Váš lekár podanie kofeín-citrátu ukončí, ak u vášho dieťaťa uplynie 5 – 7 dní bez záchvatov apnoe.

Ak váš novorodenec dostane viac lieku Gencebok, ako má

Ak váš novorodenec dostane viac lieku Gencebok, ako má, môže sa objaviť horúčka, rýchle dýchanie (tachypnoe), triaška, svalové záchvevy, zvracanie, vysoké hladiny cukru v krvi (hyperglykémia), nízke hladiny draslíka v krvi (hypokalémia), vysoké hladiny niektorých chemických látok v krvi (močovina), zvýšený počet niektorých krviniek (leukocytov) v krvi a epileptické záchvaty. V prípade, že sa toto stane, musí sa liečba liekom Gencebok ihneď ukončiť a lekár vášho dieťaťa musí liečiť predávkovanie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Je však ťažké odlíšiť ich od častých komplikácií vyskytujúcich sa u predčasne narodených novorodencov a komplikácií spôsobených ochorením.

Počas liečby liekom Gencebok sa môže u vášho novorodenca vyskytnúť niektorá z nasledujúcich reakcií:

Závažné vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky, kde ich frekvencia sa z dostupných údajov nedá odhadnúť

- závažné ochorenie čriev s krvavými stolicami (nekrotizujúca enterokolitída)

Nasledujúce ďalšie vedľajšie účinky sa môžu detským lekárom, v súvislosti s globálnym klinickým hodnotením, tiež považovať za závažné.

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- miestna zápalová reakcia v mieste vpichu infúzie
- poruchy srdca ako rýchly srdcový tep (tachykardia)
- zmeny hladín cukru v krvi alebo sére (hyperglykémia)

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- stimulácia centrálnnej nervovej sústavy ako kŕče
- poruchy srdca ako nepravidelný srdcový tep (arytmia)

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí)

- alergické reakcie

Vedľajšie účinky, kde ich frekvencia sa z dostupných údajov nedá odhadnúť

- infekcia v krvnom obeh (sepsa)

- zmeny hladín cukru v krvi alebo sére (hypoglykémia), zastavenie rastu, neznášanlivosť výživy
- stimulácia centrálnej nervovej sústavy ako dráždivosť, nervozita a nepokoj, zranenie mozgu
- hluchota
- vracanie (regurgitácia), zvýšená sekrécia v žalúdku
- zvýšené močenie, zvýšenie niektorých látok v moči (sodík a vápnik)
- zmeny v krvných testoch (znížené hladiny hemoglobínu po dlhšej liečbe a znížené hladiny hormónu štítnej žľazy na začiatku liečby).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho novorodenca vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára svojho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Gencebok

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Ampulky všetkých parenterálnych roztokov sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať za účelom zistenia prítomnosti čiastočiek. Po otvorení ampuliek musí byť liek ihneď použitý.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Gencebok obsahuje

Liečivo je kofeín-citrát.

Každý ml obsahuje 10 mg kofeín-citrátu (zodpovedá 5 mg/ml bázy kofeínu).

Každá ampulka s objemom 1 ml obsahuje 10 mg kofeín-citrátu (zodpovedá 5 mg bázy kofeínu).

Ďalšie zložky sú kyselina citrónová, citrát sodný a voda na injekcie.

Ako vyzerá Gencebok a obsah balenia

Gencebok je infúzny roztok.

Gencebok je číry, bezfarebný roztok, ktorý sa dodáva v sklených ampulkách s 2 kruhovými označeniami.

Každá škatuľa obsahuje 50 ampuliek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gennisium Pharma

Swen Parc de Vitrolles

Chemin de la Bastide Blanche

13127 Vitrolles - Francúzsko

Výrobca (uvoľnenie šarže)

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay Sous-Bois

Francúzsko

Gennisium Pharma

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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**România**

Euromedex

Tel: 0745.038.006

medinfo_romania@euromedex.com**Ireland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Slovenija**

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**Slovenská republika**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Italia**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Suomi/Finland**

Nordic Prime ApS

Puh/Tel: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Κύπρος**

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: + 30 213 02 33 913

info@specialtytherapeutics.gr**Sverige**

Nordic Prime ApS

Tel: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Latvija**

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu

Táto písomná informácia pre používateľ'a bola naposledy aktualizovaná v:

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Podrobné informácie nájdete v priloženom Súhrne charakteristických vlastností lieku Gencebok.