

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gencebok 10 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 10 mg kofeinijevega citrata (kar ustreza 5 mg kofeina).

Ena 1 ml ampula vsebuje 10 mg kofeinijevega citrata (kar ustreza 5 mg kofeina).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna, vodna raztopina s pH 4,8 in osmolalnostjo 65–95 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje primarne apneje pri nedonošenčkih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s kofeinijevim citratom je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami v intenzivni negi novorojenčkov. Zdravljenje mora potekati izključno na oddelku intenzivne nege za novorojenčke, kjer so na voljo ustrezni pripomočki za nadzor in spremljanje bolnika.

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja predhodno nezdravljenih dojenčkov je začetni odmerek 20 mg kofeinijevega citrata na kg telesne mase, odmerjan s počasno 30-minutno intravensko infuzijo z infuzijsko črpalko na brizgo ali drugo odmerni infuzijsko napravo. Po 24-urnem intervalu se lahko daje vzdrževalni odmerek 5 mg na kg telesne mase s počasnim intravenskim infundiranjem, ki traja vsakih 24 ur 10 minut. Alternativno se lahko daje vzdrževalni odmerek 5 mg na kg telesne mase peroralno, na primer skozi nazogastrično cevko vsakih 24 ur.

Priporočeni začetni odmerek in vzdrževalni odmerki kofeinijevega citrata so navedeni v spodnji preglednici, ki pojasnjuje razmerja med volumni injekcije in odmerjenimi odmerki, izraženimi kot kofeinijev citrat. Odmerek, izražen kot kofein, je polovica odmerka, če je izražen kot kofeinijev citrat (10 mg kofeinijevega citrata je enakovredno 5 mg kofeina).

	Odmerek kofeinijevega citrata (volumen)	Odmerek kofeinijevega citrata (mg/kg telesne mase)	Pot uporabe	Pogostnost
Začetni odmerek	2,0 ml/kg telesne mase	20 mg/kg telesne mase	intravenska infuzija (30-minutna)	enkratno
Vzdrževalni odmerek*	0,5 ml/kg telesne mase	5 mg/kg telesne mase	intravenska infuzija (10-minutna) ali peroralno dajanje	vsakih 24 ur*

* z začetkom 24 ur po začetnem odmerku

Pri nedonošenih novorojenčkih z nezadostnim kliničnim odzivom na začetni odmerek se lahko po 24 urah odmeri še drugi začetni odmerek, ki znaša največ 10-20 mg/kg.

O uporabi večjih vzdrževalnih odmerkov, kot je 10 mg/kg telesne mase, se lahko razmišlja v primeru nezadostnega odziva, pri tem pa je treba upoštevati možnost kopičenja kofeina zaradi dolgega razpolovnega časa pri nedonošenih novorojenčkih in progresivno večjo kapaciteto metabolizma kofeina v razmerju do postmenstruacijske starosti (glejte poglavje 5.2). Kjer je klinično indicirano, je treba nadzorovati ravni kofeina v plazmi. O diagnozi apneje zaradi prezgodnjega rojstva je treba razmisliti pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno na drugi začetni odmerek ali vzdrževalni odmerek v višini 10 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.4).

Prilagajanje odmerka in spremljanje

Morda bo treba periodično ves čas zdravljenja nadzirati koncentracije kofeina v plazmi v primeru nepopolnega kliničnega odziva ali znakov toksičnosti.

Dodatno bo morda treba prilagoditi tudi odmerke v skladu z medicinsko presojo po rutinskem nadziranju koncentracij kofeina v plazmi v primeru tveganih situacij kot so na primer naslednje:

- zelo zgodaj rojeni nedonošenčki (< 28 tedni nosečnosti in/ali s telesno maso < 1000 g), še posebej v primeru parenteralnega prehranjevanja
- dojenčki z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)
- dojenčki z epileptičnimi napadi
- dojenčki z znano in klinično pomembno boleznijo srca
- dojenčki, ki sočasno dobivajo zdravila, za katera je znano, da ovirajo presnovo kofeina (glejte poglavje 4.5)
- dojenčki, katerih matere uživajo kofein in dajejo mleko za prehranjevanje

Priporočljivo je izmeriti izhodiščne vrednosti kofeina pri:

- dojenčkih, katerih matere so pred porodom zaužile velike količine kofeina (glejte poglavje 4.4)
- dojenčkih, ki so bili predhodno zdravljeni s teofilinom, ki se presnovi v kofein

Razpolovna doba kofeina pri nedonošenčkih je podaljšana, zato obstaja možnost kopičenja, zaradi katerega je morda treba nadzirati dojenčke, ki zdravilo dobivajo dalj časa (glejte poglavje 5.2).

Vzorci krvi za nadziranje je treba vzeti tik pred naslednjim odmerkom v primeru, da zdravljenje ni bilo uspešno in 2 do 4 ure po predhodnem odmerku, če obstaja sum na toksičnost.

Čeprav razpona terapevtskih koncentracij kofeina v plazmi v literaturi niso določili, so bile ravni kofeina, povezane s kliničnimi koristmi, v razponu od 8 do 30 mg/l, ravni kofeina v plazmi pod 50 mg/l pa navadno niso bile zaskrbljujoče.

Trajanje zdravljenja

Optimalno trajanje zdravljenja ni bilo ugotovljeno. V pred kratkim opravljeni multicentrični študiji z nedonošenimi novorojenčki so poročali o 37-dnevem srednjem obdobju zdravljenja.

V klinični praksi se zdravljenje običajno nadaljuje, dokler dojenček ne doseže postmenstrualne starosti 37 tednov, do katere apneja zaradi nezrelosti običajno spontano izzveni. Vendar pa je mogoče to mejo v posamičnih primerih premakniti glede na klinično presojo odziva na zdravljenje, nadaljevanje prisotnosti epizod apneje kljub zdravljenju in glede na druge klinične dejavnike. Priporoča se ukinitve dajanja kofeinijevega citrata, če bolnik 5-7 dni ne doživi znatnega napada apneje.

Če se pri bolniku apneja ponovi, je mogoče ponovno začeti dajati kofeinijev citrat bodisi v vzdrževalnem odmerku bodisi v polovičnem začetnem odmerku, odvisno od časovnega intervala od prenehanja dajanja kofeinijevega citrata do ponovitve apneje.

Zaradi počasnega izločanja kofeina v tej skupini bolnikov ni treba počasi manjšati odmerka, ko se zdravljenje preneha.

Ker obstaja tveganje za ponovitev apnej po prenehanju dajanja kofeinijevega citrata, je treba z nadziranjem bolnika nadaljevati še približno en teden.

Okvara jeter in ledvic

Izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic in jeter so omejene. Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet kaže, da je pogostnost neželenih učinkov, pri majhnem številu zelo zgodaj rojenih nedonošenčkov z okvaro jeter/ledvic višja, v primerjavi z nedonošenčki brez okvare organa (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

V prisotnosti okvarjenega delovanja ledvic se možnost kopičenja poveča. Potrebno je zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek kofeinijevega citrata, odmerek pa se določi glede na izmerjeno raven kofeina v plazmi.

Pri zelo zgodaj rojenih nedonošenčkih očistek kofeina ni odvisen od delovanja jeter. Presnova kofeina v jetrih se postopoma razvija v tednih po rojstvu in za starejše dojenčke lahko bolezen jeter kaže na potrebo po nadziranju ravni kofeina v plazmi in prilagoditev odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Kofeinijev citrat se lahko daje kot intravenska infuzija ali peroralno. Zdravila se ne sme dati z intramuskularno, subkutano, intratekalno ali intraperitonealno injekcijo.

Pri intravenskem dajanju je treba kofeinijev citrat dati kot nadzirano intravensko infuzijo z uporabo injekcijske infuzijske črpalke ali druge odmerne infuzijske naprave. Kofeinijev citrat se lahko uporablja nerazredčen ali razredčen v sterilni raztopini za infundiranje kot so glukoza 50 mg/ml (5 %), natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) ali kalcijev glukonat 100 mg/ml (10 %) nemudoma po izvleku iz ampule (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Apneja

Apneja zaradi prezgodnjega rojstva se diagnosticira z izločevanjem. Pred začetkom zdravljenja s kofeinijevim citratom je treba izključiti ali ustrezno zdraviti druge vzroke za apnejo (npr. bolezen osrednjega živčnega sistema, primarna bolezen pljuč, anemija, sepsa, motnje presnove, kardiovaskularne abnormalnosti ali obstruktivna apneja). Neodzivanje na zdravljenje s kofeinom (po potrebi potrjeno z izmerjenimi ravni v plazmi) lahko kaže na drugi vzrok za apnejo.

Uživanje kofeina

Pri novorojenčkih, rojenim materam, ki so pred porodom zaužile velike količine kofeina, je treba pred uvedbo zdravljenja s kofeinijevim citratom izmeriti izhodiščne koncentracije kofeina v plazmi, saj kofein hitro prehaja skozi placento v plodov obtok (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Doječe matere novorojenčkov, ki jih zdravijo s kofeinijevim citratom, ne smejo uživati hrane in pijače, ki vsebuje kofein ali zdravil, ki vsebujejo kofein (glejte poglavje 4.6), saj se kofein izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.2).

Teofilin

Pri novorojenčkih, predhodno zdravljenih s teofilinom, je treba pred uvedbo zdravljenja s kofeinijevim citratom izmeriti izhodiščno vrednost koncentracije kofeina v plazmi, saj se pri nedonošenčkih teofilin presnavlja v kofein.

Epileptični napadi

Kofein je stimulans osrednjega živčnega sistema in v primerih prevelikega odmerjanja so poročali o epileptičnih napadih. Pri novorojenčkih z epileptičnimi napadi je potrebna izjemna previdnost pri dajanju kofeinijevega citrata.

Kardiovaskularne reakcije

V objavljenih študijah se je pokazalo, da kofein poveča hitrost srčnega utripa, iztis iz levega prekata in utripni volumen. Zato je treba kofeinijev citrat uporabljati previdno pri novorojenčkih z znano kardiovaskularno boleznijo. Ni znakov, da bi kofein povzročal tahiaritmije pri občutljivih posameznikih. Pri novorojenčkih gre običajno za preprosto sinusno tahikardijo. Če obstajajo znaki neobičajne motnje ritma na kardiogramu (CTG) pred rojstvom dojenčka, je treba kofeinijev citrat dajati previdno.

Okvara ledvic in jeter

Kofeinijev citrat je treba dajati previdno pri nedonošenih novorojenčkih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter. Študija o varnosti zdravlila po pridobitvi dovoljenja za promet kaže, da je pogostnost neželenih učinkov, pri majhnem številu zelo zgodaj rojenih nedonošenčkov z okvaro jeter/ledvic višja, v primerjavi z nedonošenčki brez okvare organa (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Odmerke je treba prilagoditi z nadziranjem koncentracij kofeina v plazmi, da se prepreči toksičnost v tej skupini bolnikov.

Nekrotizirajoči enterokolitis

Nekrotizirajoči enterokolitis je pogost vzrok obolevnosti in smrtnosti pri nedonošenih novorojenčkih. Obstajajo poročila o morebitni povezanosti med uporabo metilksantinov in razvojem nekrotizirajočega enterokolitisa. Vendar pa vzročnega razmerja med kofeinom ali drugo uporabo metilksantina in nekrotizirajočim enterokolitisom niso dokazali. Kot pri vseh nedonošenčkih je treba tudi pri tistih, zdravljenih s kofeinijevim citratom, skrbno nadzirati razvoj nekrotizirajočega enterokolitisa (glejte poglavje 4.8).

Kofeinijev citrat je treba uporabljati previdno pri dojenčkih, ki imajo gastroezofagalni refluks, saj ga lahko zdravljenje poslabša.

Kofeinijev citrat povzroča splošno povečanje presnove, kar lahko povzroči večjo potrebo po energiji in prehranjevanju v času zdravljenja.

Zaradi diureze in izgube elektrolitov, ki ju povzroči kofeinijev citrat, bo morda treba odpraviti motnje s tekočino in elektroliti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri nedonošenih novorojenčkih se pojavi interkonverzija med kofeinom in teofilinom. Teh zdravilnih učinkovin ne uporabljajte sočasno.

Citokrom P450 1A2 (CYP1A2) je glavni encim, ki sodeluje pri presnovi kofeina pri ljudeh. Zato ima kofein potencial medsebojnega delovanja z učinkovinami, ki so substrati za CYP1A2, da zavira CYP1A2 ali spodbudi CYP1A2. Vendar pa je presnova kofeina pri nedonošenih novorojenčkih omejena zaradi njihovih nezrelih jetrnih encimskih sistemov.

Čeprav obstaja le malo podatkov o medsebojnem delovanju kofeina z drugimi zdravilnimi učinkovinami pri nedonošenih novorojenčkih, bodo morda potrebni nižji odmerki kofeinijevega citrata po sočasnem dajanju zdravilnih učinkovin, za katere poročajo, da zmanjšujejo izločanje kofeina pri odraslih (npr. cimetidin in ketokonazol) in višji odmerki kofeinijevega citrata po sočasnem dajanju zdravilnih učinkovin, ki zvišujejo izločanje kofeina (npr. fenobarbital in fenitoin). V primeru dvoma o možnem medsebojnem delovanju je treba meriti koncentracije kofeina v plazmi.

Ker je razbohotenje bakterij v črevesju povezano z razvojem nekrotizirajočega enterokolitisa, lahko sočasna uporaba kofeinijevega citrata z zdravili, ki zavirajo izločanje želodčne kisline (zaviralci histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralci protonske črpalke), teoretično zvečajo tveganje nekrotizirajočega enterokolitisa (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Sočasna uporaba kofeina in doksaprama lahko poveča njun stimulativen učinek na srčno-respiratorni in osrednji živčni sistem. Če je indicirana sočasna uporaba, je treba skrbno nadzirati srčni ritem in krvni tlak.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da je kofein v visokih odmerkih embriotoksičen in teratogen. Ti učinki niso pomembni zaradi kratkega obdobja dajanja v skupini nedonošenčkov (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Kofein se izloča v mleko in hitro prehaja skozi placento v zarodkov obtok (glejte poglavje 5.2).

Doječe matere novorojenčkov, zdravljenih s kofeinijevim citratom, naj ne uživajo hrane, pijače ali zdravil, ki vsebujejo kofein.

Pri novorojenčkih, rojenih materam, ki so pred porodom zaužile veliko količino kofeina, je treba pred uvedbo zdravljenja s kofeinijevim citratom izmeriti izhodiščno vrednost koncentracije kofeina v plazmi (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

Učinki na plodnost, ki so jih opazili pri živalih, niso pomembni za indikacijo pri nedonošenih novorojenčkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Znana farmakologija in toksikologija kofeina in drugih metilksantinov napoveduje verjetne neželene učinke na kofeinijev citrat. Opisani učinki vključujejo spodbujanje osrednjega živčnega sistema (OŽS) kot so konvulzije, razdražljivost, nemir in živčnost, srčne učinke kot so tahikardija, aritmija, hipertenzija in zvišan utripni volumen, presnovne in prehranske motnje, kot je hiperglikemija. Ti učinki so odvisni od odmerka in bodo morda zahtevali merjenje ravni v plazmi in zmanjšanje odmerka.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki, iz kratkotrajnih in dolgotrajnih študij, opisanih in objavljenih v literaturi ter pridobljenih iz študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, ki jih je mogoče povezati s kofeinijevim citratom, so navedeni spodaj glede na organske sisteme po dogovorjeni terminologiji (MedDRA).

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznani (iz razpoložljivih podatkov jih ni možno oceniti).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije	redki

Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	pogosti
	hipoglikemija, nenapredovanje v rasti, neprenašanje hrane	neznana
Bolezni živčevja	konvulzije	občasni
	razdražljivost, živčnost, nemir, možganske poškodbe	neznana
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	gluhost	neznana
Srčne bolezni	tahikardija	pogosti
	aritmija	občasni
	zvišan iztis iz levega prekata in zvišanim utripnim volumnom	neznana
Bolezni prebavil	regurgitacija, zvišan želodčni aspirat, nekrotizirajoči enterokolitis	neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	flebitis na mestu infundiranja, vnetje na mestu infundiranja	pogosti
Preiskave	večje izločanje urina, zvišana natrij in kalcij v urinu, znižan hemoglobin, znižan tiroksin	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

Nekrotizirajoči enterokolitis je pogost vzrok obolenosti in smrtnosti pri nedonošenčkih. Obstajajo poročila o morebitni povezanosti med uporabo metilksantinov in razvojem nekrotizirajočega enterokolitisa. Vendar pa vzročnega razmerja med kofeinom ali drugo uporabo metilksantina in nekrotizirajočim enterokolitisom niso dokazali.

V dvojno slepem s placebom nadziranem preskušanju kofeinijevega citrata pri 85 nedonošenčkih (glejte poglavje 5.1) so nekrotizirajoči enterokolitis diagnosticirali v slepi fazi študije pri dveh aktivno zdravljenih dojenčkih, pri enem, ki je prejemal placebo, in pri treh dojenčkih, ki so dobivali kofein v odprti fazi študije. Trije dojenčki, pri katerih se je v času preskušanja razvil nekrotizirajoči enterokolitis, so umrli. Velika multicentrična študija (n = 2006), v kateri so preiskovali dolgoročni izid pri nedonošenčkih, zdravljenih s kofeinijevim citratom (glejte poglavje 5.1), ni pokazala zvečane pogostnosti nekrotizirajočega enterokolitisa v skupini, ki je prejela kofein, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Kot pri vseh nedonošenčkih je treba tudi pri tistih, zdravljenih s kofeinijevim citratom, skrbno nadzirati razvoj nekrotizirajočega enterokolitisa (glejte poglavje 4.4). Opazili so možganske poškodbe, konvulzije in gluhost, ki so bili pogostejši v skupini, ki je dobivala placebo.

Kofein lahko zavre sintezo eritropoetina in s tem pri daljšem zdravljenju zniža koncentracijo hemoglobina.

Zabeležili so prehodne upade tiroksina (T4) pri dojenčkih na začetku zdravljenja, ki pa se z vzdrževanjem terapije ne ohranijo.

Dokazi, ki so na voljo, ne kažejo nikakršnih dolgoročnih neželenih učinkov zdravljenja novorojenčkov s kofeinom glede izida razvojne nevrologije, nenapredovanja ali na srčnožilni, prebavni ali endokrini sistem. Čeprav ne kaže, da bi kofein poslabšal cerebralno hipoksijo ali poslabšal katere koli posledične poškodbe, te možnosti ni mogoče izključiti.

Druge posebne populacije

V študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, v katero je bilo vključenih 506 nedonošenčkov, ki so bili zdravljeni s kofeinijevim citratom, so podatke o varnosti zbrali pri 31 zelo zgodaj rojenih nedonošenčkih z okvaro ledvic/jeter. Zdi se, da je pogostnost neželenih učinkov v podskupini z okvaro organa višja v primerjavi s skupino nedonošenčkov brez okvare organa. Najpogosteje so poročali o boleznih srca (tahikardija, vključno z enim primerom aritmije).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Po prevelikem odmerjanju so objavljeni razponi ravni kofeina v plazmi od približno 50 mg/l do 350 mg/l.

Simptomi

Znaki in simptomi, o katerih poročajo v literaturi po prevelikem odmerjanju kofeina pri nedonošenčkih, vključujejo hiperglikemijo, hipokalemijo, rahel tremor okončin, nemir, hipertonijo, opistotonus, tonično-klonične gibe, epileptične napade, tahipnejo, tahikardijo, bruhanje, želodčno draženje, gastrointestinalne krvavitve, pireksijo, živčnost, zvišanje ravni sečnine v krvi in zvišanje števila levkocitov, nepotrebne gibe čeljusti in ustnic. Poročali so o enem primeru prevelikega odmerjanja kofeina z zapletom v razvoju intraventrikularne krvavitve in dolgoročnimi nevrološkimi posledicami. Pri prevelikem odmerjanju kofeina nedonošenčkom niso poročali o smrtnih primerih.

Obravnava

Zdravljenje prevelikega odmerka kofeina je predvsem simptomatično in podporno. Nadzirati je treba ravni kalija in glukoze v plazmi in popraviti hipokalemijo in hiperglikemijo. Pokazalo se je, da se koncentracije kofeina po izmenjalni transfuziji znižajo. Konvulzije je mogoče zdraviti z intravenskim dajanjem antikonvulzivov (diazepamom ali barbiturati kot sta natrijev pentobarbital ali fenobarbital).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, derivati ksantina, oznaka ATC: N06BC01

Mehanizem delovanja

Kofein je strukturno povezan z metilksantinoma teofilinom in teobrominom.

Večino učinkov pripisujejo antagonizmu na receptorjih za adenzin, na podtipu A₁ in A_{2A}, kar se kaže v vsebnosti vezave receptorjev, opazovanih pri koncentracijah, ki so približno enake terapevtsko doseženim koncentracijam pri tej indikaciji.

Farmakodinamični učinki

Glavni učinek kofeina je spodbujanje OŽC. To je osnova učinkovanja kofeina pri apneji zaradi nezrelosti s številnimi predlaganimi mehanizmi za ta način delovanja, vključno s/z: (1) spodbujanjem dihalnega centra, (2) zvišanjem vdihov na minuto, (3) znižanjem praga za hiperkapnijo, (4) zvišanjem odziva na hiperkapnijo, (5) zvišanjem skeletnega mišičnega tonusa, (6) znižanjem diafragmatične utrujenosti, (7) povečanjem hitrosti presnove in (8) zvišano poraba kisika.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični učinek kofeinijevega citrata je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji, v kateri so primerjali kofeinijev citrat s placebom pri 85 nedonošenčkih (gestacijska starost 28 do < 33 tednov) z apnejo zaradi nezrelosti. Dojenčkom so intravensko dali začetni odmerek 20 mg/kg kofeinijevega citrata. Nato so bodisi intravensko bodisi peroralno (skozi prehranjevalno cevko) do 10-12 dni dobivali vzdrževalni odmerek 5 mg/kg kofeinijevega citrata. Po protokolu je bilo dovoljeno razkriti in zdraviti dojenčke v odprtem zdravljenju s kofeinijevim citratom, če apneje ni bilo mogoče nadzirati. V tem primeru so dojenčki prejeli drugi začetni odmerek 20 mg/kg kofeinijevega citrata po 1. dnevu zdravljenja in pred 8. dnem zdravljenja.

Pri zdravljenju s kofeinijevim citratom je bilo več dni brez vsakršne apneje (3,0 dni v primerjavi z 1,2 dni za placebo; $p = 0,005$); prav tako je bil večji odstotek bolnikov brez apnej za ≥ 8 dni (kofein 22 % v primerjavi s placebom 0 %).

Pred kratkim izvedena velika s placebom nadzirana multicentrična študija ($n = 2006$) je raziskovala kratkoročne in dolgoročne (18-21 mesecev) izide zdravljenja nedonošenčkov s kofeinijevim citratom. Dojenčki, randomizirani v skupino, ki je prejela kofeinijev citrat, so dobili začetni intravenski odmerek 20 mg/kg, temu pa je sledil dnevni vzdrževalni odmerek 5 mg/kg. Če apneje vztrajajo, se lahko dnevni vzdrževalni odmerek prilagodi do največ 10 mg/kg kofeinijevega citrata. Vzdrževalni odmerki so bili prilagojeni tedensko zaradi sprememb v telesni masi, zdravilo pa je bilo mogoče dajati peroralno, ko je dojenček enkrat prenašal popolno enteralno prehranjevanje. Zdravljenje s kofeinom je zmanjšalo stopnjo bronhopulmonalne displazije [razmerje verjetnosti (95 % IZ) 0,63 (0,52 do 0,76)] in izboljšalo stopnjo preživetja brez prizadetosti v razvojni nevrologiji [razmerje verjetnosti (95 % IZ) 0,77 (0,64 do 0,93)].

Velikost in smer učinkov kofeina na smrt in invalidnost se je razlikovala glede na stopnjo dihalne podpore, ki so jo dojenčki ob naključni razvrstitvi potrebovali, in je nakazovala več prednosti za dojenčke s podporo [razmerje verjetnosti (95 % IZ) za smrt in invalidnost, glejte spodnjo preglednico].

Smrt ali invalidnost po podskupinah dihalne podpore ob vstopu v študijo:

Podskupine	Razmerje verjetnosti (95 % IZ)
brez podpore	1,32 (0,81 do 2,14)
neinvazivna podpora	0,73 (0,52 do 1,03)
endotrahealna cevka	0,73 (0,57 do 0,94)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kofeinijev citrat v vodni raztopini hitro disociira. Zdravilna učinkovina citrat se hitro presnovi po infundiranju ali zaužitju.

Absorpcija

Začetek delovanja kofeina iz kofeinijevega citrata je v nekaj minutah po uvedbi infundiranja. Po peroralnem dajanju 10 mg kofeina/kg telesne mase nedonošenega novorojenčka je bil razpon najvišje koncentracije kofeina v plazmi ($C_{\max}$) od 6 do 10 mg/l in razpon povprečnega časa do dosežene najvišje koncentracije ($t_{\max}$) od 30 minut do 2 uri. Hrana za dojenčke ne vpliva na obseg absorpcije, podaljša pa se lahko $t_{\max}$.

Porazdelitev

Kofein se hitro porazdeli v možganih po dajanju kofeinijevega citrata. Koncentracije kofeina v likvorju nedonošenih novorojenčkov so približno enake njihovim ravnom v plazmi. Povprečni porazdelitveni volumen (V_d) kofeina pri dojenčkih (0,8-0,9 l/kg) je nekoliko višji kot pri odraslih (0,6 l/kg). Podatek o vezavi na beljakovine v plazmi ni na voljo za novorojenčke in dojenčke. Pri odraslih poročajo o približno 36 % povprečni vezavi na beljakovine v plazmi *in vitro*.

Kofein hitro prehaja skozi placento v zarodkov obtok in se izloča v mleko.

Biotransformacija

Presnova kofeina pri nedonošenih novorojenčkih je zelo omejena zaradi njihovih nezrelih jetrnih encimskih sistemov in večina zdravilne učinkovine se izloča v urin. Jetrni citokrom P450 1A2 (CYP1A2) sodeluje v biološki transformaciji kofeina pri starejših osebah.

Pri nedonošenih novorojenčkih so poročali o interkonverziji med kofeinom in teofilinom; ravni kofeina so približno 25 % ravni teofilina po dajanju teofilina in pričakuje se, da se približno 3-8 % kofeina spremeni v teofilin.

Izločanje

Pri majhnih dojenčkih je izločanje kofeina veliko počasnejše kot pri odraslih zaradi nezrelega delovanja jeter in/ali ledvic. Pri novorojenčkih poteka očistek kofeina skoraj v celoti z izločanjem skozi ledvice. Povprečna razpolovna doba ($t_{1/2}$) in frakcija kofeina, ki se nespremenjena izloči skozi urin (A_e) pri dojenčkih, je obratno sorazmerna gestacijski/postmenstruacijski starosti. Pri novorojenčkih je $t_{1/2}$ približno 3-4 dni in A_e približno 86 % (v 6 dneh). Pri 9 mesecih starosti je presnova kofeina približno enaka tisti pri odraslih ($t_{1/2} = 5$ ur in $A_e = 1$ %).

Študij, s katerimi bi preučevali farmakokinetiko kofeina pri novorojenčkih z jetrno ali ledvično insuficienco, niso izvedli.

V prisotnosti znatne ledvične okvare je treba ob upoštevanju večje možnosti nalaganja zmanjšati dnevni vzdrževalni odmerek in odmerek prilagoditi glede na izmerjene ravni kofeina v krvi. Pri nedonošenčkih s holestatičnim hepatitisom so ugotovili podaljšani razpolovni čas izločanja kofeina z zvišanimi ravni v plazmi nad normalnimi mejami odstopanja, kar kaže, da je potrebna posebna previdnost pri odmerjanju tem bolnikom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo večjega tveganja za človeka. Vendar pa so visoki odmerki sprožili konvulzije pri glodavcih. V terapevtskih odmerkih so sprožili nekatere vedenjske spremembe pri novorojenih podganjih mladičih, najverjetneje kot posledica večje izraženosti receptorjev za adenozin, ki so se ohranili do odraslosti. Pokazalo se je, da kofein nima mutagenih in onkogenih učinkov. Teratogeni potencial in učinki na sposobnost razmnoževanja, ki so jih opazili pri živalih, niso pomembni za indikacijo v skupini nedonošenčkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati ali dajati sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

Zdravilo je treba po odprtju ampule porabiti takoj.

Dokazana je 24-urna kemična in fizikalna združljivost razredčene raztopine pri 25 °C.

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo, dajano z raztopino za infundiranje, porabiti takoj po redčenju z uporabo aseptične tehnike.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravila ni treba shranjevati pod posebnimi pogoji.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml ampula iz prosojnega stekla vrste I, označena z modrima obročkoma
Količina pakiranja je 50 ampul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ves čas ravnanja z zdravilom je treba strogo uporabljati aseptično tehniko, saj zdravilo ne vsebuje nobenih konzervansov.

Zdravilo Gencebok je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Ampule, ki vsebujejo obarvano raztopino ali v kateri plavajo vidni delci, morate zavreči.

Zdravilo Gencebok se lahko uporablja nerazredčeno ali razredčeno v sterilni raztopini za infundiranje kot so glukoza 50 mg/ml (5 %), natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) ali kalcijev glukonat 100 mg/ml (10 %) nemudoma po izvleku iz ampule.

Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Nerazredčene ali razredčene parenteralne raztopine je treba pred uporabo vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Raztopine ne smete uporabljati, če je obarvana ali v njej plavajo delci.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v ampuli, zavrzite. Neuporabljenega zdravila ne hranite za kasnejšo uporabo.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gennisium Pharma
Sven Parc de Vitrolles
Chemin de la Bastide Blanche
13127 Vitrolles – Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1465/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. Avgust. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora s pristojnimi nacionalnimi organi dogovoriti glede besedila kartice, primerne za prikazovanje v enotah za intenzivno nego novorojenčkov. Kartica bo vsebovala naslednje ključne elemente, ob prihodu zdravila na trg pa jo bodo prejele vse enote za intenzivno nego novorojenčkov, kjer se bo zdravilo predvidoma uporabljalo:

- Zdravilo Gencebok je namenjeno zdravljenju primarne apneje.

- Zdravljenje z zdravilom Gencebok mora potekati v enoti za intenzivno nego novorojenčkov, začeti in nadzorovati pa ga mora zdravnik z izkušnjami v intenzivni negi novorojenčkov.
- Podatki o začetnem in vzdrževalnem odmerku ter o tem, da se lahko kofein kopiči pri nedonošenih novorojenčkih zaradi dolgega razpolovnega časa.
- Odmerek, izražen kot kofein, predstavlja eno polovico odmerka kofeina, izraženega kot kofeinijev citrat (10 mg kofeinijevega citrata je enakovredno 5 mg kofeina). Na receptih mora biti jasno navedeno, da je treba uporabiti kofeinijev citrat.
- Zdravilo Gencebok vsebuje 10 mg kofeinijevega citrata, kar ustreza 5 mg kofeina, in ga je treba dajati v skladu z naslednjo shemo odmerjanja:

-	Odmerek kofeinijevega citrata (volumen)	Odmerek kofeinijevega citrata (mg/kg telesne mase)	Pot uporabe	Pogostnost
Začetni odmerek	2,0 ml/kg telesne mase	20 mg/kg telesne mase	intravenska infuzija (30-minutna)	enkratno
Vzdrževalni odmerek*	0,5 ml/kg telesne mase	5 mg/kg telesne mase	intravenska infuzija (10-minutna) ali peroralno dajanje	vsakih 24 ur*

* z začetkom 24 ur po začetnem odmerku

- Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju ampule, neporabljen delež zdravila, ki ostane v ampuli, pa je treba zavreči.
- Morda bo treba izmeriti izhodiščne vrednosti kofeina v plazmi, ker obstaja povečano tveganje toksičnosti, če:
 - o se je novorojenček predhodno zdravil s teofilinom,
 - o je mati pred porodom ali dojenjem otroka zaužila velike količine kofeina.
- Kofeina in teofilina se ne sme uporabljati sočasno.
- Pri sočasni uporabi kofeina in doksaprama je treba bolnika skrbno spremljati.
- Morda bo potrebno dodatno spremljanje kofeina v plazmi in prilagajanje odmerka v tveganih situacijah, kot je to pri prezgodaj rojenih dojenčkih:
 - o s holestatičnim hepatitisom,
 - o z znatnimi okvarami ledvic,
 - o z epileptičnimi napadi,
 - o z boleznimi srca,
 - o z manj kot 28 tedni gestacijske starosti in/ali telesno maso < 1000 g, še posebej v primeru parenteralnega prehranjevanja,
 - o ki sočasno prejemajo zdravila, za katera je znano, da motijo metabolizem kofeina.
- Pri novorojenčkih z že obstoječimi srčnimi boleznimi se lahko pojavijo srčne motnje (vključno z aritmijami).
- O vseh domnevnih neželenih učinkih je treba poročati skladno z nacionalnimi zahtevami.
- Še posebno, če v povezavi z uporabo kofeinijevega citrata sumite na konvulzije, epileptične napade, nekrotizirajočni enterokolitis, simptome in znake odtegnitve kofeina, klinično nenormalno slabše pridobivanje na telesni masi dojenčkov ali interakcije z drugimi zdravili, je treba o tem poročati <vstavite lokalno ime in naslov družbe Gennisium Pharma>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Gencebok 10 mg/ml raztopina za infundiranje
kofeinijev citrat
(ustreza 5 mg/ml kofeina)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 1 ml ampula vsebuje 10 mg kofeinijevega citrata (kar ustreza 5 mg kofeina).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
50 ampul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
peroralna uporaba
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo je treba po odprtju ampule ali redčenju porabiti takoj.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Vso neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1465/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA AMPULI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Gencebok 10 mg/ml raztopina za infundiranje
kofeinijev citrat
(ustreza 5 mg/ml kofeina)
i.v./peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Gencebok 10 mg/ml raztopina za infundiranje kofeinijev citrat

Pred začetkom zdravljenja novorojenčka s tem zdravilom natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Gencebok in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Gencebok
3. Kako uporabljati zdravilo Gencebok
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Gencebok
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Gencebok in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Gencebok vsebuje učinkovino kofeinijev citrat, ki je spodbujevalec osrednjega živčnega sistema in sodi v skupino zdravil, imenovanih metilksantini.

Zdravilo Gencebok se uporablja za zdravljenje prekinitev v dihanju pri nedonošenčkih (primarna apneja pri nedonošenih novorojenčkih).

Do teh kratkih obdobj, ko nedonošenček preneha dihati, pride zaradi tega, ker njegov dihalni center še ni povsem razvit.

Pokazalo se je, da to zdravilo zmanjšuje število epizod prekinitve dihanja pri nedonošenih novorojenčkih.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Gencebok

Ne uporabljajte zdravila Gencebok:

- če je novorojenček alergičen na kofeinijev citrat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja zdravila Gencebok se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Pred začetkom zdravljenja apneje z zdravilom Gencebok zaradi prezgodnjega rojstva je treba druge vzroke za apnejo izključiti ali jih mora otrokov zdravnik ustrezno pozdraviti.

Zdravilo Gencebok je treba uporabljati previdno. Obvestite otrokovega zdravnika:

- če ima novorojenček epileptične napade
- če ima novorojenček kakršno koli bolezen srca
- če ima novorojenček težave z ledvicami ali jetri
- če ima novorojenček pogoste regurgitacije
- če vaš novorojenček odvaja več urina kot običajno
- če vaš novorojenček prepočasi pridobiva na telesni masi ali zaužije manj hrane
- če ste vi (mati) pred porodom zaužili kofein

Druga zdravila in zdravilo Gencebok

Obvestite otrokovega zdravnika, če novorojenček prejema, je pred kratkim prejel ali pa bo morda začel prejemati katero koli drugo zdravilo.

Obvestite otrokovega zdravnika, če je bil novorojenček predhodno zdravljen s teofilinom.

Med zdravljenjem z zdravilom Gencebok ne uporabljajte spodaj naštetih zdravil, ne da bi se o tem pogovorili z otrokovim zdravnikom. Zdravnik bo morda moral odmerek prilagoditi ali spremeniti katero od izbranih zdravil:

- teofilin (uporablja se za zdravljenje težav z dihanjem)
- doksapram (uporablja se za zdravljenje težav z dihanjem)
- cimetidin (uporablja se za zdravljenje bolezni želodca)
- ketokonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb)
- fenobarbital (uporablja se za zdravljenje epilepsije)
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije)

Ta zdravila lahko zvišajo tveganje za resne črevesne bolezni s krvavim blatom (nekrotizirajoči enterokolitis), če se uporabljajo skupaj z zdravili za zdravljenje bolezni želodca (kot so zaviralci histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralci protonske črpalke, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline).

Nosečnost in dojenje

Če vi (mati) v času zdravljenja dojenčka z zdravilom Gencebok dojite, ne smete piti kave ali jemati drugih izdelkov, ki vsebujejo kofein, saj kofein prehaja v mleko.

Zdravilo Gencebok vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je zdravilo „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Gencebok

Zdravljenje z zdravilom Gencebok mora potekati izključno na oddelku intenzivne nege za novorojenčke, kjer so na voljo ustrezni pripomočki za nadzor in spremljanje bolnika.

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami v intenzivni negi novorojenčkov.

Odmerek

Otrokov zdravnik bo predpisal pravilno količino zdravila Gencebok na podlagi otrokove telesne mase. Začetni odmerek je 20 mg na kg telesne mase (kar ustreza 2 ml na kg telesne mase).

Vzdrževalni odmerek je 5 mg na kg telesne mase (kar ustreza 0,5 ml na kg telesne mase) vsakih 24 ur.

Pot in način uporabe

Zdravilo Gencebok se infundira kot nadzirana intravenska infuzija z injekcijsko infuzijsko črpalko ali z drugo odmerno infuzijsko napravo. Ta način je znan tudi kot „kapalna infuzija“.

Nekaj odmerkov (vzdrževalni odmerki) se lahko da tudi peroralno.

Morda bo moral otrokov zdravnik v izogib toksičnosti ves čas zdravljenja s testi redno določati ravni kofeina v krvi.

Trajanje zdravljenja

Otrokov zdravnik bo natančno odločil, kako dolgo mora vaš novorojenček nadaljevati zdravljenje z zdravilom Gencebok. Če je vaš otrok 5 do 7 dni brez napadov apneje, bo zdravnik prekinil zdravljenje.

Če vaš novorojenček dobi večji odmerek zdravila Gencebok, kot bi smel

Pri vašem novorojenčku se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura, hitro dihanje (tahipneja), živčnost, trzanje mišic, bruhanje, visoke ravni sladkorja v krvi (hiperglikemija), nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija), visoke ravni nekaterih kemičnih substanc (sečnine) v krvi, zvišano število nekaterih celic (levkocitov) v krvi in epileptični napadi, če dobi več kofeinijevega citrata, kot bi smel. V primeru, da se to zgodi, je treba zdravljenje z zdravilom Gencebok takoj prekiniti, zdravnik pa mora začeti zdravljenje zaradi prevelikega odmerka.

Če imate kakršna koli nadaljnja vprašanja glede uporabe tega zdravila, vprašajte zdravnika svojega otroka.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Vendar pa je te neželene učinke težko ločiti od pogostih zapletov, ki se pojavljajo pri nedonošenčkih, in zapletov zaradi bolezni.

V času zdravljenja z zdravilom Gencebok se lahko pri novorojenčku pojavijo nekateri od naslednjih učinkov:

Resni neželeni učinki

Neželeni učinki, pri katerih pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- resna bolezen črevesja s krvavim blatom (nekrotizirajoči enterokolitis)

V kontekstu celotne klinične ocene lahko zdravnik tudi naslednje neželene učinke obravnava kot resne.

Drugi neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- lokalne vnetne reakcije na mestu infundiranja
- srčne bolezni, kot je hiter srčni utrip (tahikardija)
- spremenjena raven sladkorja v krvi ali serumu (hiperglikemija)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- spodbujanje osrednjega živčnega sistema, kot je konvulzija
- srčne bolezni, kot je nepravilen srčni utrip (aritmija)

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- alergijske reakcije

Neželeni učinki, katerih pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- okužba krvnega obtoka (sepsa)
- spremenjena raven sladkorja v krvi ali serumu (hipoglikemija), nenapredovanje v rasti, neprenašanje hrane
- spodbujanje osrednjega živčnega sistema, kot so razdražljivost, živčnost in nemir; možganske poškodbe
- gluhost
- regurgitacija, zvišan želodčni aspirat
- zvečano izločanje urina, zvišanje nekaterih sestavin urina (natrija in kalcija)
- spremenjeni krvni testi (znižane ravni hemoglobina po daljšem zdravljenju in znižane ravni ščitničnega hormona ob začetku zdravljenja)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite pri svojem novorojenčku kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Gencebok

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Vse ampule s parenteralno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati zaradi delcev. Zdravilo je treba po odprtju ampule porabiti takoj.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Gencebok

Učinkovina je kofeinijev citrat.

En ml vsebuje 10 mg kofeinijevega citrata (kar ustreza 5 mg kofeina).

Ena 1-ml ampula vsebuje 10 mg kofeinijevega citrata (kar ustreza 5 mg kofeina).

Druge sestavine so citronska kislina, natrijev citrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Gencebok in vsebina pakiranja

Zdravilo Gencebok je raztopina za infundiranje.

Zdravilo Gencebook je bistra, brezbarvna raztopina, polnjena v steklene ampule, označene z modrima obročkoma. Ena škatla vsebuje 50 ampul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec (sproščanje serije)

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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**Česká republika**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Danmark**

Nordic Prime ApS

Tlf.: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Deutschland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Eesti**

UAB PharmaDIA

Tel: +370 69 94 76 12

info@pharmadia.eu**Ελλάδα**

Specialty Therapeutics IKE

Τηλ: +30 213 02 33 913

info@specialtytherapeutics.gr**España**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**France**

Gennisium Pharma

Tél: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Hrvatska**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Ireland**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Luxembourg/Luxemburg**

Gennisium Pharma

Tél/Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Magyarország**

Gennisium Pharma

Tel.: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Malta**

Cherubino

Tel: +365 2134 3270

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

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Norge**

Nordic Prime ApS

Tlf: +45 75 15 13 40

info@nordicprime.dk**Österreich**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Polska**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**Portugal**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com**România**

Euromedex

Tel: 0745.038.006

medinfo_romania@euromedex.com**Slovenija**

Gennisium Pharma

Tel: +33 9 70 19 79 90

info@gennisium.com

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za podrobne podatke glejte priložen povzetek glavnih značilnosti zdravila Gencebok.