I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byfavo 20 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab remimasolaambesilaati koguses, mis vastab 20 mg remimasolaamile.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 2,5 mg remimasolaami.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 79,13 mg dekstraan 40 süstimiseks.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge või valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Remimasolaam on näidustatud täiskasvanute protseduuriaegseks sedatsiooniks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Remimasolaami tohivad manustada ainult sedatsiooni tegemises kogenud tervishoiutöötajad. Patsienti peab kogu protseduuri vältel jälgima teine tervishoiutöötaja, kes ei osale protseduuri läbiviimisel ning kelle ainus ülesanne on patsiendi jälgimine. Personal peab olema saanud väljaõppe hingamisteede obstruktsiooni, hüpoventilatsiooni ja apnoe tuvastamises ning ravis, sealhulgas patsiendi hingamisteede vabana hoidmise, toetava ventilatsiooni ja kardiopulmonaalse elustamise valdkonnas. Patsiendi hingamis- ja südamefunktsiooni tuleb pidevalt jälgida. Elustamisravimid ning patsiendi vanusele ja mõõtudele vastavad hingamisteede läbitavuse tagamise ning hingamiskoti-/-klapi-/-maskikaudse kunstliku ventilatsiooni vahendid peavad olema kohe kättesaadavad. Bensodiasepiinide antidoot (flumaseniil) peab olema kohe kättesaadav.

Annustamine

Remimasolaami annus tuleb individuaalselt tiitrida efektiivse annuseni, mis tagab soovitud tasemel sedatsiooni ning minimeerib kõrvaltoimed (vt tabel 1). Soovitud sedatsioonitaseme saavutamiseks või säilitamiseks võib vastavalt vajadusele manustada lisaannuseid. Enne lisaannuse manustamist tuleb oodata vähemalt 2 minutit, et täielikult hinnata sedatiivset toimet. Kui remimasolaami 5 annuse manustamisega 15 minuti jooksul ei saavutata soovitud sedatsioonitaset, tuleb kaaluda täiendava või teise uinuti kasutamist. Remimasolaami seostatakse sedatsiooni kiire alguse ja lõpuga. Kliinilistes uuringutes saabus maksimaalne sedatsioonitase 3…3,5 minutit pärast algset boolusannust ning patsiendid virgusid täielikult 12…14 minutit pärast remimasolaami viimase annuse saamist.

Remimasolaamiga koos manustatavad opioidravimid suurendavad teadaolevalt selle sedatiivset toimet ning pärsivad hingamisteede reaktsiooni süsinikdioksiidi stimulatsioonile (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tabel 1. Täiskasvanutele annustamise juhised*

	Täiskasvanud (alla 65-aastased)	**Eakad (üle 65-aastased) ja/või patsiendid ASA-PS-skooriga# III…IV ja/või kehamassiga alla 50 kg**
Protseduuriaegne sedatsioon opioidiga**	Induktsioon Manustada opioid* Oodata 1…2 minutit Algannus: Süste: 5 mg (2 ml) 1 minuti jooksul Oodata 2 minutit Säilitamine/tiitrimine Süste: 2,5 mg (1 ml) 15 sekundi jooksul Kliinilistes uuringutes manustatud maksimaalne koguannus oli 33 mg.	Induktsioon Manustada opioid* Oodata 1…2 minutit Algannus: Süste: 2,5…5 mg (1…2 ml) 1 minuti jooksul Oodata 2 minutit Säilitamine/tiitrimine Süste: 1,25…2,5 mg (0,5…1 ml) 15 sekundi jooksul Kliinilistes uuringutes manustatud maksimaalne koguannus oli 17,5 mg.
Protseduuriaegne sedatsioon opioidita	Induktsioon Süste: 7 mg (2,8 ml) 1 minuti jooksul Oodata 2 minutit Säilitamine/tiitrimine Süste: 2,5 mg (1 ml) 15 sekundi jooksul Kliinilistes uuringutes manustatud maksimaalne koguannus oli 33 mg.	Induktsioon Süste: 2,5…5 mg (1…2 ml) 1 minuti jooksul Oodata 2 minutit Säilitamine/tiitrimine Süste: 1,25…2,5 mg (0,5…1 ml) 15 sekundi jooksul Kliinilistes uuringutes manustatud maksimaalne koguannus oli 17,5 mg.

* Manustamiseks patsientidele, kes võtavad samaaegselt opioide, kesknärvisüsteemi pärssivaid aineid, alkoholi või bensodiasepiine, vt lõik 4.4.

** Näiteks 50 µg fentanüüli või asjakohaselt vähendatud annus eakatele või nõrkadele patsientidele. Kliinilistes uuringutes manustatud fentanüüli annused vt lõik 5.1.

\# Ameerika Anestesioloogide Ühingu klassifikatsiooni kohane füüsiline seisund (*American Society of Anesthesiologists Physical Status*)

Patsientide erirühmad

Eakad, Ameerika Anestesioloogide Ühingu Füüsilise Seisundi (American Society of Anesthesiologists Physical Status ASA-PS) skooriga III…IV patsiendid ja kehamassiga alla 50 kg patsiendid
Eakad patsiendid ja ASA-PS-skooriga III…IV patsiendid võivad olla uinutite toime suhtes tundlikumad. Seepärast on enne remimasolaami manustamist patsiendi individuaalse annuse määramisel eriti oluline üle 65-aastaste patsientide ja/või ASA-PS-skooriga III…IV patsientide, eriti väikese kehamassiga (alla 50 kg) patsientide üldseisundi hoolikas hindamine (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus
Annuse kohandamist ei ole vaja neerukahjustuse ühegi astme korral (sh patsiendid, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] on alla 15 ml/min).

Maksakahjustus
Remimasolaami metaboliseerivat ensüümi (karboksüülesteraas-1 [CES-1]) leidub peamiselt maksas ja remimasolaami kliirensit mõjutab maksakahjustuse astme suurenemine(vt lõik 5.2). Annust ei soovitata kohandada kerge (Childi-Pugh' skoor 5 ja 6) või mõõduka (Childi-Pugh' skoor 7…9) maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' skoor 10…15; ainult 3 isiku andmed kliinilistest uuringutest) võib kliiniline toime olla tugevam ja kesta kauem kui tervetel isikutel. Annust ei ole vaja kohandada, kuid tiitritud annuste ajastusele tuleb pöörata erilist tähelepanu ning nende patsientide korral tuleb remimasolaami toime saavutamiseks hoolikalt tiitrida (vt lõik 4.4).

Lapsed
Remimasolaami ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Remimasolaam on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Enne kasutamist tuleb remimasolaam manustamiskõlblikuks muutmiseks lahustada naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja koos teiste vedelikega manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste bensodiasepiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Ebastabiilne raskekujuline müasteenia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiorespiratoorsed kõrvaltoimed

Seoses remimasolaami kasutamisega on teatatud kardiorespiratoorsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas respiratoorsest depressioonist, bradükardiast ja hüpotensioonist. Remimasolaami manustamist võib seostada südame löögisageduse ajutise kiirenemisega (10…20 lööki minutis), mis võib alata juba 30 sekundit pärast manustamist (vastab remimasolaami maksimaalse kontsentratsiooni ajale) ning möödub umbes 30 minuti jooksul pärast manustamise lõppu. Südame löögisageduse kiirenemisega kaasneb vererõhu langus, mis võib segada südame löögisageduse QT-intervalli korrigeerimist. See avaldub QTcF-intervalli vähese pikenemisena esimestel minutitel pärast manustamist.
Erilist tähelepanu tuleb pöörata eakatele patsientidele (üle 65-aastased), vähenenud hingamis- ja/või südamefunktsiooniga patsientidele ning halvema üldseisundiga patsientidele (vt lõik 4.2).

Opioidide samaaegne kasutamine

Remimasolaami ja opioidide samaaegne kasutamine võib põhjustada sügavat sedatsiooni, respiratoorset depressiooni, koomat või surma. Opioide pikaajaliselt kasutavate patsientide korral on soovitatav toimida ettevaatlikult. Ei tohi eeldada, et nende toime nõrgeneb (vt lõik 4.5).

Alkoholi / kesknärvisüsteemi depressantide samaaegne kasutamine

Remimasolaami samaaegset kasutamist alkoholi ja/või kesknärvisüsteemi depressantidega tuleb vältida. Alkoholi tarbimist tuleb vältida 24 tundi enne remimasolaami manustamist. Samaaegne kasutamine võib potentsiaalselt suurendada remimasolaami kliinilist toimet, mis võib muu hulgas põhjustada rasket sedatsiooni või kliiniliselt olulist respiratoorset depressiooni (vt lõik 4.5).

Kesknärvisüsteemi depressantide pikaajaline kasutamine

Pikaajalist bensodiasepiinravi saavatel patsientidel (nt unetuse või ärevushäirete tõttu) võib tekkida taluvus remimasolaami sedatiivse toime suhtes. Seetõttu võib olla vaja kasutada remimasolaami suuremat kumulatiivset annust, et saavutada soovitav sedatsioonitase. Soovitatav on järgida lõigus 4.2 esitatud tiitrimisskeemi ning tiitrida annust suuremaks vastavalt patsiendi vastusele sedatsioonile, kuni saavutatakse sedatsiooni soovitud sügavus (vt lõik 4.5).

Jälgimine

Remimasolaami tohivad manustada ainult sedatsiooni tegemises kogenud tervishoiutöötajad, kes ei osale protseduuri läbiviimisel, ning keskkonnas, kus on olemas kõik vahendid respiratoorse ja kardiovaskulaarse funktsiooni jälgimiseks ning toetamiseks. Ravimit manustav personal peab olema saanud piisava väljaõppe eeldatavate kõrvaltoimete tuvastamiseks ning raviks, sealhulgas respiratoorseks ja kardiaalseks elustamiseks (vt lõik 4.2). Patsiente tuleb protseduuri ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Arst peab samuti teadma kliinilistes uuringutes patsientidel remimasolaami ja opioidi samaaegse kasutamise toimest taastumiseks tavaliselt kulunud aega (vt lõik 5.1), kuid see võib patsienditi erineda. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida, kuni nad on tervishoiutöötaja hinnangul piisavalt taastunud.

Amneesia

Remimasolaam võib põhjustada anterograadset amneesiat. Pikemaajaline amneesia võib põhjustada probleeme ambulatoorsetel patsientidel, kes kavatsetakse pärast protseduuri raviasutusest välja kirjutada. Patsiente tuleb pärast remimasolaami saamist hinnata ning arst võib nad haiglast või vastuvõturuumist välja kirjutada alles pärast seda, kui patsient on saanud asjakohast nõu ja tuge.

Maksakahjustus

Raske makskahjustusega patsientidel võib kliiniline toime olla tugevam ja kesta kauem vähenenud kliirensi tõttu (vt lõik 5.2). Erilist tähelepanu tuleb pöörata tiitrimisannuste ajastamisele (vt lõik 4.2). Need patsiendid võivad olla respiratoorse depressiooni suhtes vastuvõtlikumad (vt lõik 4.8).

Raskekujuline müasteenia

Raskekujulise müasteeniaga patsiendile remimasolaami manustamisel tuleb olla eriti ettevaatlik (vt lõik 4.3).

Uimastite kuritarvitamine ja füüsiline sõltuvus

Remimasolaam võib põhjustada kuritarvitamist ja sõltuvust. Seda tuleb arvestada remimasolaami määramisel või manustamisel olukorras, kus esineb väärkasutamise või kuritarvitamise suurenenud risk.

Abiained

Dekstraan
Üks ravimi viaal sisaldab 79,13 mg dekstraan 40 süstimiseks. Dekstraanid võivad mõnel patsiendil põhjustada anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite farmakokineetilised koostoimed

Remimasolaami metaboliseerib CES (tüüp 1A). Ravimi koostoime *in vivo* uuringut ei ole tehtud. *In vitro* andmed on kokku võetud lõigus 5.2.

Ravimite farmakodünaamilised koostoimed

Tugevam sedatsioon koosmanustamisel kesknärvisüsteemi depressantide ja opioididega
Remimasolaami koosmanustamine opioidide või kesknärvisüsteemi depressantidega (sh alkoholiga), põhjustab tõenäolisemalt tugevama sedatsiooni ja kardiorespiratoorse depressiooni. Sellised ained on näiteks opiaatide derivaadid (kasutatakse valuvaigistitena, köhavastaste ravimitena või asendusraviks), antipsühhootikumid, teised bensodiasepiinid (kasutatakse anksiolüütikumide või uinutitena), barbituraadid, propofool, ketamiin, etomidaat, sedatiivsed antidepressandid, varasemad H1-antihistamiinid ja tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid.

Remimasolaami ja opioidide samaaegne kasutamine võib põhjustada sügavat sedatsiooni ja respiratoorset depressiooni. Patsiente tuleb jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni sügavuse suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Alkoholi tarbimist tuleb vältida 24 tundi enne remimasolaami manustamist, sest see võib oluliselt suurendada remimasolaami sedatiivset toimet (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Remimasolaami kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud (alla 300 raseduse tulemused).

Loomuuringutes ei leitud otsest ega kaudset kahjulikku toimet seoses reproduktiivtoksilisusega (vt lõik 5.3). Ettevaatusmeetmena on soovitatav vältida Byfavo rasedusaegset kasutamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas remimasolaam ja selle peamine metaboliit (CNS7054) erituvad rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on tõendanud remimasolaami ja CNS7054 eritumist piima (lisateave vt lõik 5.3). Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, seetõttu tuleb vältida remimasolaami manustamist imetavatele emadele. Remimasolaami manustamise vajaduse korral soovitatakse katkestada imetamine 24 tunniks pärast manustamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed remimasolaami toime kohta inimese fertiilsusele. Loomuuringutes ei avaldanud ravi remimasolaamiga toimet paaritumisele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Remimasolaam mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsienti tuleb enne remimasolaami manustamist hoiatada, et ta ei tohi enne täielikult taastumist sõidukit juhtida ega masinatega töötada. Arst peab otsustama, millal patsiendil võib lubada koju minna või jätkata oma tavapärast tegevust, ning kasutama otsuse tegemisel kesksetest kliinilistest uuringutest saadud taastumise andmeid (vt lõik 5.1). On soovitatav, et patsiendile antakse asjakohast nõu ja tuge koju naasmisel pärast väljakirjutamist raviasutusest (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed remimasolaami intravenoossel manustamisel patsientidele on hüpotensioon (37,2%), respiratoorne depression (13,1%) ja bradükardia (6,8%). Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid nende kõrvaltoimete tekke vältimiseks kliinilises praktikas (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Vastavalt MedDRA süsteemi organite klassifikatsioonile ja esinemissagedusele on allpool olevas tabelis 2 esitatud kõrvaltoimed, mida on seostatud protseduuriaegseks sedatsiooniks manustatud intravenoosse remimasolaamiga ja mida täheldati kontrolliga kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on rühmitatud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimete tabel

Immuunsüsteemi häired Teadmata	 Anafülaktiline reaktsioon
Närvisüsteemi häired Sage Sage Aeg-ajalt	 Peavalu Peapööritus Unisus
Südame häired Sage	 Bradükardia[1*]
Vaskulaarsed häired Väga sage	 Hüpotensioon[2*]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Väga sage Aeg-ajalt	 Respiratoorne depressioon[3*] Luksumine
Seedetrakti häired Sage Sage	 Iiveldus Oksendamine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Aeg-ajalt Aeg-ajalt	 Külmavärinad Külmatunne

[1] Bradükardia hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: bradükardia, siinusbradükardia ja südame löögisageduse vähenemine.
[2] Hüpotensioon hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: hüpotensioon, diastoolne hüpotensioon, vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus ja diastoolse vererõhu langus.
[3] Respiratoorne depressioon hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: hüpoksia, hingamissageduse vähenemine, respiratoorne atsidoos, bradüpnoe, düspnoe, hapnikuküllastuse vähenemine, ebanormaalne hingamiskahin, hüpopnoe, respiratoorne depressioon ja respiratoorne distress.
* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatatud kõrvaltoimed hüpotensioon, respiratoorne depressioon ja bradükardia esindavad meditsiinimõisteid, mis hõlmavad sündmuste rühma (vt tabel 2, allmärkused 1…3). Allpool tabelis 3 on vastavalt raskusastmele kõrvaltoimed, mille esinemisest teatati vähemal 1%-l remimasolaami saanud patsientidest:

Tabel 3. Valitud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime Teatatud sündmuse nimetus	Kerge	Mõõdukas	Raske
Bradükardia			
Bradükardia	6,0%	0,1%	0,4%
Hüpotensioon			
Hüpotensioon	30,1%	1,1%	0,1%
Diastoolne hüpotensioon	8,7%	0	0
Respiratoorne depressioon			
Hüpoksia	8,0%	0,9%	0,3%
Hingamissageduse vähenemine	1,5%	0,4%	0

Teised eripopulatsioonid

Eakad ja/või ASA-PS-skooriga III…IV patsiendid
Protseduuriaegse sedatsiooni kontrolliga uuringutes esines vähemalt 65-aastastel patsientidel sagedamini kui alla 65-aastastel patsientidel järgmiste terminite alla rühmitatud sündmusi: hüpotensioon (47,0% *vs*. 33,3%) ja respiratoorne depressioon (22,8% *vs*. 9,0%). ASA-PS-skooriga III…IV patsientidel esinesid hüpotensioon (43,6% *vs*. 35,6%) ja respiratoorne depressioon (17,6% *vs*. 11,8%) sagedamini kui ASA-PS-skooriga I…II patsientidel. Vanemat iga ja kõrgemat ASA-PS-skoori ei seostatud suurema bradükardia esinemise sagedusega. Vt ka lõigud 4.2 ja 4.4.

Maksakahjustusega patsiendid
Spetsiaalses uuringus, milles hinnati remimasolaami kasutamist maksakahjustusega patsientidel, esines respiratoorne depressioon (hüpoksia/ hapnikuküllastuse vähenemine) 2 mõõduka maksakahjustusega patsiendil 8st ning 1 raske maksakahjustusega patsiendil 3st. Vt ka lõik 4.2.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Remimasolaami üleannustamise sümptomid tulenevad eeldatavasti selle farmakoloogilisest toimest ning esineda võib üks või mitu järgmistest nähtudest ja sümptomitest: peapööritus, segasus, unisus, nägemise ähmastumine või nüstagm, rahutus, nõrkus, hüpotensioon, bradükardia, respiratoorne depressioon ja kooma.

Üleannustamise ravi

Jälgida tuleb patsiendi elulisi näitajaid ning vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tuleb alustada toetavaid meetmeid, sh tagada hingamisteede läbitavus, piisav ventilatsioon ja piisav intravenoosne juurdepääs. Patsiendid võivad eelkõige vajada sümptomaatilist ravi seoses kardiorespiratoorsete toimete või toimetega kesknärvisüsteemile.
Flumaseniil, mis on spetsiifiline bensodiasepiiniretseptori antagonist, on näidustatud bensodiasepiinide sedatiivse toime täielikuks või osaliseks pärssimiseks ja seda võib kasutada remimasolaami teadaoleva üleannustamise või üleannustamise kahtluse korral.
Flumaseniil on näidustatud bensodiasepiinide üleannustamise nõuetekohase ravi lisaravina, mitte asendusravina. Flumaseniil on ainult bensodiasepiini toime antidoot, see ei pärsi muude samaaegselt manustatud ravimite, näiteks opioidide toimet.

Flumaseniiliga ravitud patsiente tuleb pärast raviprotseduuri lõppu asjakohase ajavahemiku jooksul jälgida sedatsiooni taastekke, respiratoorse depressiooni ja teiste bensodiasepiinide jääknähtude suhtes. Kuna flumaseniili eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu võrdne remimasolaami poolväärtusajaga, on pärast flumaseniili manustamist sedatsiooni taastekke risk väike.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, uinutid ja rahustid, ATC kood: N05CD14.

Toimemehhanism

Remimasolaam on äärmiselt lühiajalise toimega bensodiasepiini tüüpi uinuti. Remimasolaami toime kesknärvisüsteemile sõltub intravenoosselt manustatud annusest ja sellest, kas patsiendi organismis on muid ravimeid. Remimasolaam seondub suure afiinsusega A-tüüpi gammaaminovõihappe [$GABA_A$] retseptorite bensodiasepiinisaitidega, samas on selle karboksüülhappemetaboliit (CNS7054) nende retseptorite suhtes ligikaudu 300 korda väiksema afiinsusega. Remimasolaam ei ole ühegi $GABA_A$-retseptori suhtes selgelt selektiivne.

Farmakodünaamilised toimed

Remimasolaami esmane farmakodünaamiline toime on sedatsioon.
Sedatsiooni täheldatakse tervetel noortel täiskasvanutel ühekordsete boolusannuste korral vahemikus 0,05…0,075 mg/kg. Toime algab 1…2 minutit pärast annustamist. Kerge kuni mõõduka sedatsiooni esilekutsumist seostatakse plasmakontsentratsiooniga ligikaudu 0,2 µg/ml. Teadvusekaotus tekib 0,1 mg/kg (eakad) või 0,2 mg/kg (terved noored täiskasvanud) suuruse annuse puhul ning seda seostatakse plasmakontsentratsiooniga ligikaudu 0,65 µg/ml. Sedatsiooni sügavus, kestus ja sellest taastumine on annussõltuvad. Remimasolaami 0,075 mg/kg annuse manustamise korral virgus patsient täielikult 10 minuti pärast.

Remimasolaam võib põhjustada anterograadset amneesiat, mille tõttu patsient ei suuda meenutada protseduuri ajal toimunud sündmusi. Brice'i küsimustiku andmed 743 remimasolaamiga ravitud patsiendilt, keda hinnati 10 minutit pärast täielikult virgumist ja üks päev pärast protseduuri, tõendasid, et 76% patsientidest ei mäletanud tehtud protseduuri.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Remimasolaami efektiivsuse hinnang põhines kahel kesksel uuringul, CNS7056-006 ja CNS7056-008, mis viidi läbi ASA-PS-skooriga I…III täiskasvanud patsientidega, kellele kavatseti teha vastavalt kolonoskoopia või bronhoskoopia. Remimasolaami ohutuse andmebaas hõlmas lisaks ka ASA-PS-skooriga III/IV patsientidega tehtud ohutuse ja efektiivsuse eriuuringu CNS7056-015 tulemusi.

CNS7056-006 ja CNS7056-008 on kaks 3. faasi topeltpimedat, randomiseeritud, aktiivse ja platseebokontrolliga kliinilist uuringut, mis viidi läbi täiskasvanud patsientidega, kellele tehti vastavalt kolonoskoopia või bronhoskoopia. Kõik patsiendid said enne protseduuri ja protseduuri ajal valuvaigistina fentanüüli (annuses 50 või 75 µg või vähendatud annus eakatel/nõrkadel patsientidel ning lisaks vastavalt vajadusele vähemalt 5-minutilise vahega lisaannuses 25 µg, kuid kokku mitte üle 200 µg). Patsiendid randomiseeriti remimasolaami- või midasolaamirühma, mida annustati vastavalt Ameerika Ühendriikides kohalikul tasandil heakskiidetud annustamisele, ja platseeborühma, milles annustati uurija äranägemisel päästeravimina midasolaami.
Remimasolaami- ja platseeborühm olid topeltpimedad, midasolaamirühm oli midasolaami eri annustes manustamise tõttu avatud. Pärast analgeesia tagamiseks fentanüüli manustamist said patsiendid 1 minuti jooksul remimasolaami algannuse 5,0 mg (2 ml) või sellele vastavas annuses platseebot või 2 minuti jooksul midasolaami annuses 1,75 mg (või üle 60-aastaste, nõrkade või kroonilise haigusega patsientide korral 1,0 mg midasolaami). Remimasolaami- ja platseeborühma korral olid lubatud

vähemalt 2-minutilise vahega lisaannused 2,5 mg (1 ml) täieliku sedatsiooni saavutamiseni ning vastavalt vajadusele sedatsiooni säilitamiseks. Midasolaami oli piisava sedatsiooni saavutamiseks ja säilitamiseks lubatud manustada 2 minuti jooksul 2-minutilise vahega lisaannustes 1,0 mg (või üle 60-aastaste, nõrkade või kroonilise haigusega patsientide korral 0,5 mg).

Tabelis 4 on esitatud manustatud remimasolaami, päästeravimi midasolaami ja fentanüüli lisaannuste ja koguannuste arv.

Tabel 4. Intravenoosse remimasolaami 3. faasi kliinilistes uuringutes manustatud remimasolaami, päästeravimi midasolaami ja fentanüüli lisaannuste ja koguannuste arv (ohutusrühm)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Parameeter (keskmine ± standardhälve)	Remimasolaam (N = 296)	Midasolaam (N = 102)	Platseebo (midasolaam päästeravimina) (N = 60)	Remimasolaam (N = 303)	Midasolaam (N = 69)	Platseebo (midasolaam päästeravimina) (N = 59)
Uuringuravimi lisaannuste arv	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Uuringuravimi koguannused [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Päästeravimi midasolaami koguannused [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Fentanüüli koguannused [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Ohutusrühm koosneb kõigist randomiseeritud patsientidest, kes said mis tahes koguse uuringuravimit.

Esmane tulemusnäitaja ehk protseduuri õnnestumine määratleti selliselt, et täidetud pidid olema kõik järgmised tingimused:

- kolonoskoopia/bronhoskoopia protseduur viidi läbi JA
- sedatiivse toimega päästeravimit ei olnud vaja JA
- ühegi 15-minutilise perioodi jooksul ei olnud vaja manustada üle 5 annuse uuringuravimit (midasolaami korral: ühegi 12-minutilise perioodi jooksul ei olnud vaja manustada üle 3 annuse).

Remimasolaami ja platseebo erinevuse osas täheldati statistiliselt oluliselt suuremaid õnnestumise määrasid ($p < 0,0001$; tabel 5 ja tabel 6). Remimasolaami ja midasolaami võrdlused on kirjeldavad, olulisust ei kontrollitud. ASA-PS-skooriga III/IV patsientidega tehtud ohutuse ja efektiivsuse eriuuringus CNS7056-015 täheldati sarnaseid tulemusi, protseduuri õnnestumise määr oli remimasolaami korral 27/32 (84,4%) ja platseebo korral 0%.

Tabel 5. Protseduuri õnnestumise määrad intravenoosse remimasolaami 3. faasi kliinilistes uuringutes alla 30-minutiliste protseduuride korral (ravikavatsuse rühm)

Uuring	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ravirühm	Remimasolaam (N = 297)	Midasolaam (N = 100)	Platseebo (midasolaam päästeravimina) (N = 58)	Remimasolaam (N = 280)	Midasolaam (N = 69)	Platseebo (midasolaam päästeravimina) (N = 58)
Protseduuri edukus [N (%)]	272 (91,6%)	26 (26,0%)	1 (1,7%)	232 (82,9%)	22 (31,9%)	2 (3,5%)
Protseduuri ebaõnnestumine [N (%)]	25 (8,4%)	74 (74,0%)	57 (98,3%)	48 (17,1%)	47 (68,1%)	56 (96,6%)
Manustati sedatiivset päästeravimit [N]	9	63	55	38	37	53
Liiga palju annuseid ajavahemiku kohta [N]	17	55	42	10	10	10
Protseduuri ei lõpetatud [N]	7	2	1	9	5	3

Ravikavatsuse alusel analüüsi rühma kuuluvad kõik randomiseeritud patsiendid.

Tabel 6. Protseduuri õnnestumise määrad intravenoosse remimasolaami 3. faasi kliinilistes uuringutes üle 30-minutiliste protseduuride korral (ravikavatsuse rühm)

Uuring	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ravirühm	Remimasolaam (N = 1)	Midasolaam (N = 3)	Platseebo (midasolaam päästeravimina) (N = 2)	Remimasolaam (N = 30)	Midasolaam (N = 4)	Platseebo (midasolaam päästeravimina) (N = 5)
Protseduuri edukus [N (%)]	0	0	0	18 (60,0%)	2 (50,0%)	1 (20,0%)
Protseduuri ebaõnnestumine [N (%)]	1 (100%)	3 (100,0%)	2 (100%)	12 (40,0%)	2 (50,0%)	4 (80,0%)
Manustati sedatiivset päästeravimit [N]	1	3	2	11	2	4
Liiga palju annuseid ajavahemiku kohta [N]	1	1	2	4	0	0
Protseduuri ei lõpetatud [N]	0	0	0	0	0	0

Ravikavatsuse alusel analüüsi rühma kuuluvad kõik randomiseeritud patsiendid.

Remimasolaami toime algust ja manustamisest taastumise profiili iseloomustati kahes 3. faasi uuringus CNS7056-006 ja CNS7056-008 hinnatud teisese tulemusnäitaja (aeg sündmuse tekkeni) alusel. Remimasolaami rühmas oli protseduuri algusele eelnenud aeg lühem ($p < 0,01$) kui platseebo (päästeravimina midasolaam) rühmas (tabel 7). Taastumisaeg on esitatud vastavalt protseduuri kestusele (tabelid 8 ja 9).

Tabel 7. Aeg protseduuri alguseni intravenoosse remimasolaami 3. faasi uuringutes (ravikavatsuse rühm)

Uuring	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ravirühm	Remimasolaam	Midasolaam	Platseebo (midasolaam päästeravimina)	Remimasolaam	Midasolaam	Platseebo (midasolaam päästeravimina)
Analüüsi kaasatud patsientide arv	296	102	60	300	68	60
Mediaan (95% usaldusvahemik)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0, 20,0)	19,5 (18,0, 21,0)	4,1 (4,0, 4,8)	15,5 (13,8, 16,7)	17,0 (16,0, 17,5)
Miinimum, maksimum	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Ravikavatsuse alusel analüüsi rühma kuuluvad kõik randomiseeritud patsiendid.

Tabel 8. Taastumisaeg intravenoosse remimasolaami 3. faasi kliinilistes uuringutes alla 30-minutiliste protseduuride korral (ravikavatsuse rühm)

Uuring	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ravirühm	Remimasolaam	Midasolaam	Platseebo (midasolaam päästeravimina)	Remimasolaam	Midasolaam	Platseebo (midasolaam päästeravimina)
Aeg viimasest annusest täieliku virgumiseni[1] (minutites)						
Analüüsi kaasatud patsientide arv	284	97	57	268	63	54
Mediaan (95% usaldusvahemik)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29,0 (24,0, 33,0)	10,3 (9,8, 12,0)	18,0 (11,0, 20,0)	17,5 (13,0, 23,0)
Miinimum, maksimum	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Aeg viimasest annusest väljakirjutamiseks valmisolekuni[2] (minutites)						
Analüüsi kaasatud patsientide arv	294	98	58	260	62	53
Mediaan (95% usaldusvahemik)	51,0 (49,0, 54,0)	56,5 (52,0, 61,0)	60,5 (56,0, 67,0)	62,5 (60,0, 65,0)	70,0 (68,0, 87,0)	85,0 (71,0, 107,0)
Miinimum, maksimum	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Aeg viimasest annusest normaalse seisundi taastumiseni[3] (tundides)						
Analüüsi kaasatud patsientide arv	292	95	54	230	56	46
Mediaan (95% usaldusvahemik)	3,2 (3,0, 3,5)	5,7 (4,5, 6,9)	5,3 (3,3, 7,2)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Miinimum, maksimum	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Märkus[1]: täielik virgumine on määratletud kui esimene kolmest järjestikusest viiest MOAA/S-mõõtmisest uuringu- või päästeravimi viimase annuse algusaja järel.
Märkus[2]: väljakirjutamiseks valmisoleku aeg määrati kõndimistesti abil.
Märkus[3]: patsiendi subjektiivsel hinnangu põhjal määrati normaalse seisundi taastumise kuupäev ja kellaaeg uuringuõe poolt telefonivestluses 4. päeval (+3/–1 päeva) pärast protseduuri.
Ravikavatsuse alusel analüüsi rühma kuuluvad kõik randomiseeritud patsiendid.

Tabel 9. Taastumisaeg intravenoosse remimasolaami 3. faasi kliinilistes uuringutes üle 30-minutiliste protseduuride korral (ravikavatsuse rühm)

Uuring	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ravirühm	Remimasolaam	Midasolaam	Platseebo (midasolaam päästeravimina)	Remimasolaam	Midasolaam	Platseebo (midasolaam päästeravimina)
Aeg viimasest annusest täieliku virgumiseni[1] (minutites)						
Analüüsi kaasatud patsientide arv	1	3	2	30	4	5
Mediaan (95% usaldusvahemik)	6,0 (–)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Miinimum, maksimum	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Aeg viimasest annusest väljakirjutamiseks valmisolekuni[2] (minutites)						
Analüüsi kaasatud patsientide arv	1	3	2	29	4	5
Mediaan (95% usaldusvahemik)	58,0 (–)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Miinimum, maksimum	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Aeg viimasest annusest normaalse seisundi taastumiseni[3] (tundides)						
Analüüsi kaasatud patsientide arv	1	3	2	19	4	3
Mediaan (95% usaldusvahemik)	3,3 (–)	8,1 (7,0, 14,4)	5,2 (4,6, 5,8)	16,7 (4,7, 21,0)	2,7 (0,9, 5,1)	9,1 (3,6, 37,0)
Miinimum, maksimum	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Märkus[1]: täielik virgumine on määratletud kui esimene kolmest järjestikusest viiest MOAA/S-mõõtmisest uuringu- või päästeravimi viimase annuse algusaja järel.
Märkus[2]: väljakirjutamiseks valmisoleku aeg määrati kõndimistesti abil.
Märkus[3]: patsiendi subjektiivsel hinnangu põhjal määrati normaalse seisundi taastumise kuupäev ja kellaaeg uuringuõe poolt telefonivestluses 4. päeval (+3/–1 päeva) pärast protseduuri.
Ravikavatsuse alusel analüüsi rühma kuuluvad kõik randomiseeritud patsiendid.
– = ei ole asjakohane

Kliiniline ohutus

Alla 30-minutiliste protseduuride korral oli ravitekkeste kõrvatoimete esinemissagedus remimasolaami-, midasolaami- ja platseeborühmas vastavalt 80,9%, 90,8% ja 82,3%. Vähemalt 30 minutit kestnud protseduuride korral oli ravitekkeste kõrvaltoimete esinemissagedus remimasolaamirühmas 87,1% ja 100% nii midasolaami- kui ka platseeborühmas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Byfavoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta sedatsiooniseisundis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Remimasolaami manustatakse intravenoosselt.

Jaotumine

Remimasolaami keskmine jaotumise poolväärtusaeg ($t_{1/2\alpha}$) on 0,5...2 min. Ravimi jaotusmaht (Vz) on 0,9 l/kg. Remimasolaam ja selle peamine metaboliit (CNS7054) seonduvad mõõdukalt (~90%) plasmavalkude, eelkõige albumiiniga.

Biotransformatsioon

Remimasolaam on esterravim, mis peamiselt maksas leiduva CES-1 toimel muundub kiiresti farmakoloogiliselt mitteaktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks (CNS7054).
Remimasolaami metabolism toimub peamiselt CNS7054-ks muundumise kaudu, mida metaboliseeritakse seejärel vähesel määral veel hüdroksüülimise ja glükuroniseerimise teel. CNS7054-ks muundumist vahendavad maksa karboksüülesteraasid (eelkõige tüüp 1A), tsütokroomi P450 ensüümid ei osale olulisel määral.
In vitro uuringutest ei ole saadud tõendeid, mis kinnitaksid, et remimasolaam või CNS7054 inhibeerivad tsütokroom P450 isoensüüme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 ja CYP2C8. Peamisi indutseeritavaid P450 isoensüüme 1A2, 2B6 ja 3A4 ei indutseerita inimorganismis. *In vitro* uuringutest ei ilmnenud CESi inhibiitorite ja substraatide kliiniliselt olulist toimet remimasolaami metabolismile. Remimasolaam ei olnud inimese organismi ravimitransporterite paneelil (OATP1B1, OATP1B3, BCRP ja MDR1 (= P-glükoproteiin)) oluline substraat. Sama kehtib ka MRP2-4 suhtes testitud CNS7054 kohta. Seevastu tuvastati, et CNS7054 on MDR1 ja BCRP substraat. Remimasolaami ega CNS7054-ga ei täheldatud inimorganismis ravimitransporterite OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP või MDR1 inhibitsiooni või see inhibitsioon oli ebaoluline.

Eritumine

Remimasolaami keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) on 7…11 minutit. Kliirens on suur (68±12 l/h) ega ole seotud kehamassiga. Tervetel isikutel eritub 80% remimasolaami annusest 24 tunni jooksul CNS7054 kujul uriiniga. Uriinist leitakse ainult jälgi muutumata remimasolaamist (< 0,1%).

Lineaarsus

Remimasolaami annuse ning remimasolaami maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja üldekspositsiooni ($AUC_{0-\infty}$) seos vabatahtlikel viitab annusega proportsionaalsele toimele annusevahemikus 0,01…0,5 mg/kg.

Eripopulatsioonid

Eakad
Vanusel ei ole protseduuriaegseks sedatsiooniks manustatud remimasolaami farmakokineetikale olulist mõju.

Neerukahjustus
Kerge kuni lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes ei vajanud dialüüsi (sh patsiendid, kelle GFR oli alla 15 ml/min) jäi remimasolaami farmakokineetika muutumatuks (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Raske maksakahjustusega kaasneb vähenenud kliirens ja seetõttu pikem sedatsioonist taastumise aeg (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse või korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse tavapärastel uuringutel põhinevad mittekliinilised andmed ei näita kahjulikku toimet inimesele.
Järgmise kõrvaltoime esinemist ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid seda on täheldatud loomadel, kellele manustati lahuseid, mille kontsentratsioonid olid sarnased kliinilises praktikas kasutatavatele: esmased kahjustused, mis on tekkinud punktsiooniprotseduuril sooneseina mehhaanilise ärrituse tõttu, võivad süveneda remimasolaami manustamisel annuses 1…2 mg/ml (infusioon) või üle 5 mg/ml boolusena.

Paljunemine ja areng

Maksimaalse talutava annusega tehtud reproduktiivtoksilisuse uuringutest ei ilmnenud mõju meeste ega naiste viljakuse ega reproduktiivse funktsiooni parameetritele. Rottide ja küülikutega tehtud embrüotoksilisuse uuringutes, täheldati ka suurimate annuste kasutamisel, mille korral ilmnes toksiline toime emasloomale, vaid vähest embrüotoksilist toimet (loote massi vähenemine ning varase ja täieliku resorptsiooni veidi suurem esinemissagedus). Remimasolaam ja selle peamine metaboliit erituvad rottide ja küülikute rinnapiima. Noorküülikute plasmast leiti mitteaktiivset peamist metaboliiti CNS7054, kuid ei ole teada, kas remimasolaam kandub imetatavale järglasele edasi piima kaudu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dekstraan 40 süstimiseks
Laktoosmonohüdraat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Byfavo sobimatuse korral samaaegselt manustatavate lahustega võib tekkida sade/hägusus, mis võib põhjustada veenitee juurdepääsukoha ummistuse. Byfavo ei sobi kokku Ringeri laktaadilahusega (ehk naatriumlaktaadi lahus või Hartmanni lahus), Ringeri atsetaadilahusega ja bikarbonaati sisaldava Ringeri infusioonilahusega ja teiste aluseliste lahustega, sest ravim on pH 4 või kõrgema pH korral vähelahustuv.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega manustada nendega sama infusiooniliini kaudu, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

4 aastat

Kasutusaegne stabiilsus pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20…25 ºC.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.
Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. tüüpi klaasviaal punnkorgi (bromobutüülkummi) ja alumiiniumümbrisega ning sinise polüpropüleenist eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: 10 viaali pakendis

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutusjuhised

Enne manustamist tuleb Byfavo muuta manustamiskõlblikuks aseptilistes tingimustes.
Byfavo manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb süstelahuse saamiseks lisada 8,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või helekollane, ei sisalda praktiliselt üldse nähtavaid osakesi ning sisaldab 2,5 mg/ml remimasolaami. Nähtavate osakeste või värvuse muutuse korral tuleb lahus hävitada. Byfavo on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Avatud viaali sisu tuleb tavaliselt kohe ära kasutada (lõik 6.3). Manustamise juhised: vt lõik 4.2.

Manustamine koos teiste vedelikega

Tõestatud on manustamiskõlblikuks muudetud Byfavo sobivus naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega ja järgmiste ainetega:
glükoosi 5% massi-/mahuprotsendilise intravenoosse infusioonilahusega;
glükoosi 20% massi-/mahuprotsendilise infusioonilahusega;
naatriumkloriidi 0,45% ja glükoosi 5% massi-/mahuprotsendilise infusioonilahusega;
naatriumkloriidi 0,9% massi-/mahuprotsendilise intravenoosse infusioonilahusega;
Ringeri lahusega (naatriumkloriid 8,6 g/l, kaaliumkloriid 0,3 g/l, kaltsiumkloriidi dihüdraat 0,33 g/l)

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa
Tel +800 4453 4453
e-post: info@paion.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1505/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. märts 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byfavo 50 mg süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab remimasolaambesilaati koguses, mis vastab 50 mg remimasolaamile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml kontsentraati 5 mg remimasolaami. Lõppkontsentratsiooni 1...2 mg/ml saavutamiseks on vajalik ravimit lahjendada.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 198 mg dekstraan 40 süstimiseks

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge või valkjas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Remimasolaam 50 mg on näidustatud täiskasvanute üldanesteesia intravenoosseks sissejuhatamiseks ja säilitamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Remimasolaami tohivad manustada ainult haiglas või sobivalt varustatud päevastes raviüksustes anesteesiaalase väljaõppe saanud arstid.

Pidevalt tuleb jälgida vereringe- ja hingamisfunktsiooni (nt elektrokardiogramm (EKG), pulssoksümeetria) ja igal ajal peavad koheselt käepärast olema vahendid patsiendi hingamisteede avatuse tagamiseks, kunstlikuks ventileerimiseks ja elustamiseks (vt lõik 4.4).

Annustamine

Byfavo annustamine on individuaalne ning sõltub patsiendi ravivastusest ja kasutatud premedikatsioonist.
Byfavoga koos on tavaliselt vaja manustada täiendavaid opioidanalgeetikume.

Anesteesia sissejuhatus

Remimasolaami infusioonikiiruseks tuleb määrata 6 mg/min ja jälgida patsiendi ravivastust kuni anesteesia kliiniliste sümptomite saabumiseni ning vajadusel võib manustamiskiirust tiitrida suuremaks kuni maksimaalselt 12 mg/min.
Enamik täiskasvanud patsiente vajab tõenäoliselt 10...40 mg Byfavot.

Anesteesia säilitamine

Anesteesia säilitamiseks tuleb remimasolaami manustada pideva infusioonina.

Soovitatav algannus anesteesia säilitamiseks on 1 mg/min remimasolaami vahemikus 0,1...2,5 mg/min olenevalt kliinilisest vajadusest, et säilitada rahuldavat anesteesiat.

Anesteesia säilitamiseks võib pideva infusiooni ajal manustada täiendavaid 6 mg boolussüste ühe minuti jooksul, vastavalt kliinilisele vajadusele. 60 minuti jooksul võib manustada maksimaalselt kolm (3) boolussüsti mitte sagedamini kui 5-minutiliste vahedega.

Operatsiooni lõpupoole (nt 15 minutit enne lõppu) võib remimasolaami annust väiksemaks tiitrida, et lihtsustada kiiremat taastumist anesteetilistest toimetest.

<u>*Patsientide erirühmad*</u>

Eakad, Ameerika Anestesioloogide Ühingu Füüsilise Seisundi (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS) skooriga III…IV patsiendid ja kehamassiga alla 50 kg patsiendid
Eakad patsiendid ja ASA-PS-skooriga III…IV patsiendid võivad olla anesteetikumide toime suhtes tundlikumad. Seepärast on enne remimasolaami manustamist patsiendi individuaalse annuse määramisel eriti oluline üle 65-aastaste patsientide ja/või ASA-PS-skooriga III…IV patsientide, eriti väikese kehamassiga (alla 50 kg) patsientide üldseisundi hoolikas hindamine (vt lõik 4.4). Algannuse valimisel tuleks kaaluda madalamat vahemikku.

Neerukahjustus
Annuse kohandamist ei ole vaja neerukahjustuse ühegi astme korral (sh patsiendid, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] on alla 15 ml/min).

Maksakahjustus
Remimasolaami metaboliseerivat ensüümi (karboksüülesteraas-1 [CES-1]) leidub peamiselt maksas ja remimasolaami kliirensit mõjutab maksakahjustuse astme suurenemine (vt lõik 5.2). Annust ei soovitata kohandada kerge (Childi-Pugh' skoor 5 ja 6) või mõõduka (Childi-Pugh' skoor 7…9) maksakahjustusega patsientidel. Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' skoor 10…15; ainult 3 isiku andmed kliinilistest uuringutest) võib kliiniline toime olla tugevam ja kesta kauem kui tervetel isikutel. Annust ei ole vaja kohandada, kuid tiitritud annuste ajastusele tuleb pöörata erilist tähelepanu ning nende patsientide korral tuleb remimasolaami toime saavutamiseks hoolikalt tiitrida (vt lõik 4.4).

Lapsed
Remimasolaami ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Muud populatsioonid
Remimasolaami ohutus ja efektiivsus intrakraniaalse operatsiooni korral ja olemasolevate kognitiivsete häiretega patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

<u>Manustamisviis</u>

Remimasolaam on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Enne kasutamist tuleb remimasolaam manustamiskõlblikuks muuta ja lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise ning koos teiste vedelikega manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, teiste bensodiasepiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Ebastabiilne raskekujuline müasteenia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiorespiratoorsed kõrvaltoimed

Seoses remimasolaami kasutamisega on teatatud kardiorespiratoorsetest kõrvaltoimetest, sealhulgas respiratoorsest depressioonist, bradükardiast ja hüpotensioonist. Remimasolaami manustamist võib seostada südame löögisageduse ajutise kiirenemisega (10…20 lööki minutis), mis võib alata juba 30 sekundit pärast manustamist. Südame löögisageduse kiirenemisega kaasneb vererõhu langus, mis võib segada südame löögisageduse QT-intervalli korrigeerimist. See avaldub QTcF-intervalli vähese pikenemisena esimestel minutitel pärast manustamist.
Erilist tähelepanu tuleb pöörata eakatele patsientidele (üle 65-aastased), vähenenud hingamis- ja/või südamefunktsiooniga patsientidele ning halvema üldseisundiga patsientidele (vt lõik 4.2).

Opioidide samaaegne kasutamine

Remimasolaami ja opioidide samaaegne kasutamine võib põhjustada respiratoorset depressiooni, koomat või surma. Opioide pikaajaliselt kasutavate patsientide korral on soovitatav toimida ettevaatlikult. Ei tohi eeldada, et nende toime nõrgeneb (vt lõik 4.5).

Alkoholi / kesknärvisüsteemi depressantide samaaegne kasutamine

Remimasolaami samaaegset kasutamist alkoholi ja/või kesknärvisüsteemi depressantidega tuleb vältida. Alkoholi tarbimist tuleb vältida 24 tundi enne remimasolaami manustamist. Samaaegne kasutamine võib potentsiaalselt suurendada remimasolaami kliinilist toimet, mis võib muu hulgas põhjustada respiratoorset depressiooni (vt lõik 4.5).

Kesknärvisüsteemi depressantide pikaajaline kasutamine

Pikaajalist bensodiasepiinravi saavatel patsientidel (nt unetuse või ärevushäirete tõttu) võib tekkida taluvus remimasolaami sedatiivse/uinutava toime suhtes. Seetõttu võib olla vaja kasutada remimasolaami suuremat kumulatiivset annust, et saavutada soovitav anesteesiatase. Sarnast mõju võib täheldada ka teiste kesknärvisüsteemi depressantide kasutamisel. Soovitatav on järgida lõigus 4.2 esitatud tiitrimisskeemi ning tiitrida annust suuremaks vastavalt patsiendi vastusele, kuni saavutatakse anesteesia soovitud sügavus (vt lõik 4.5).

Jälgimine

Remimasolaami tohivad manustada ainult anesteesiaalase väljaõppe saanud tervishoiutöötajad keskkonnas, kus on olemas kõik vahendid respiratoorse ja kardiovaskulaarse funktsiooni jälgimiseks ning toetamiseks. Ravimit manustav personal peab olema saanud piisava väljaõppe eeldatavate kõrvaltoimete tuvastamiseks ning raviks, sealhulgas respiratoorseks ja kardiaalseks elustamiseks (vt lõik 4.2). Arst peab samuti teadma kliinilistes uuringutes patsientidel remimasolaami ja opioidi samaaegse kasutamise toimest taastumiseks tavaliselt kulunud aega (vt lõik 5.1), kuid see võib patsienditi erineda. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida, kuni nad on tervishoiutöötaja hinnangul piisavalt taastunud.

Amneesia

Remimasolaam võib põhjustada anterograadset amneesiat. Pikemaajaline amneesia võib põhjustada probleeme ambulatoorsetel patsientidel, kes kavatsetakse pärast protseduuri raviasutusest välja kirjutada. Patsiente tuleb pärast remimasolaami saamist hinnata ning arst võib nad haiglast või vastuvõturuumist välja kirjutada alles pärast seda, kui patsient on saanud asjakohast nõu ja tuge.

Maksakahjustus

Raske makskahjustusega patsientidel võib kliiniline toime olla tugevam ja kesta kauem vähenenud kliirensi tõttu (vt lõik 5.2). Need patsiendid võivad olla respiratoorse depressiooni suhtes vastuvõtlikumad (vt lõik 4.8).

Raskekujuline müasteenia

Raskekujulise müasteeniaga patsiendile remimasolaami manustamisel tuleb olla eriti ettevaatlik (vt lõik 4.3).

Uimastite kuritarvitamine ja füüsiline sõltuvus

Remimasolaam võib põhjustada kuritarvitamist ja sõltuvust. Seda tuleb arvestada remimasolaami määramisel või manustamisel olukorras, kus esineb väärkasutamise või kuritarvitamise suurenenud risk.

Deliirium

Operatsioonijärgset deliiriumi ja sellega seotud neuropsühhiaatrilisi juhtumeid esineb esinemissagedusega vahemikus 4 kuni 53,3%erinevates avaldatud uuringutes, kus kasutati intensiivravis operatsioonideks või sügavaks sedatsiooniks kasutatavaid uinuteid või anesteetikume mille. Riskifaktorite hulka kuuluvad lisaks muudele teguritele kõrge vanus, olemasolevad kognitiivsed häired, anesteesia või sedatsiooni kestus ja sügavus, pikatoimeliste bensodiasepiinide suuremad annused, metaboolsed häired, näiteks dibeet, elektrolüütide häired, hüpoksia, hüperkapnia, hüpotensioon ja infektsioonid. Kuigi on ebaselge, kas remimasolaam ise võib põhjustada või kaasa aidata operatsioonijärgse deliiriumi tekkele, tuleb kasutada madalaimat efektiivset annust. Operatsioonijärgse deliiriumi tekkimisel tuleb lisaks deliiriumi enda sobivale ravimisele asjakohaselt ravida kõiki täheldatavaid riskifaktoreid. Patsiente ei tohi haiglast välja kirjutada enne kognitiivse võimekuse täielikku taastumist nt õnnetuste võimaliku ohu tõttu.

Paradoksaalsed reaktsioonid

Bensodiasepiinide kasutamisel on täheldatud paradoksaalsete reaktsioonide, nagu ärrituvus, tahtmatud liigutused (sh toonilis-kloonilised krambid ja lihastreemor), hüperaktiivsus, vaenulikkus, raev, agressiivsus, paroksüsmaalne erutuvus ja kallaletung, esinemist. Need reaktsioonid esinevad suurema tõenäosusega eakatel patsientidel suurte annuste ja/või kiire süstimise korral.

Ravimi pikenenud toime

Pärast remimasolaami manustamise lõpetamist täheldati mõnedel patsientidel remimasolaami toimet (sedatsioon, orienteerumiseks kulunud aeg) pikenemist. See esines sagedamini eakatel (>65-aastastel) patsientidel, kelle ASA skoor oli III...IV ja kes said anesteesia viimasel tunnil kõrgemaid remimasolaami annuseid (vt lõik 4.8.).

Abiained

Üks ravimi 50 mg viaal sisaldab 198 mg dekstraan 40 süstimiseks.
Dekstraanid võivad mõnel patsiendil põhjustada anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite farmakokineetilised koostoimed

Remimasolaami metaboliseerib CES (tüüp 1A). Ravimi koostoime *in vivo* uuringut ei ole tehtud. *In vitro* andmed on kokku võetud lõigus 5.2.

Ravimite farmakodünaamilised koostoimed

Tugevam sedatsioon koosmanustamisel kesknärvisüsteemi depressantide ja opioididega
Remimasolaami koosmanustamine opioidide või kesknärvisüsteemi depressantidega (sh alkoholiga), põhjustab tõenäolisemalt tugevama sedatsiooni ja kardiorespiratoorse depressiooni. Sellised ained on näiteks opiaatide derivaadid (kasutatakse valuvaigistitena, köhavastaste ravimitena või asendusraviks), antipsühhootikumid, teised bensodiasepiinid (kasutatakse anksiolüütikumide või uinutitena), barbituraadid, propofool, ketamiin, etomidaat, sedatiivsed antidepressandid, varasemad H1-antihistamiinid ja tsentraalse toimega antihüpertensiivsed ravimid.

Remimasolaami ja opioidide samaaegne kasutamine võib põhjustada sügavat sedatsiooni ja respiratoorset depressiooni. Patsiente tuleb jälgida respiratoorse depressiooni ja sedatsiooni/anesteesia sügavuse suhtes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Alkoholi tarbimist tuleb vältida 24 tundi enne remimasolaami manustamist, sest see võib oluliselt suurendada remimasolaami sedatiivset toimet (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Remimasolaami kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud (alla 300 raseduse tulemused).

Loomuuringutes ei leitud otsest ega kaudset kahjulikku toimet seoses reproduktiivtoksilisusega (vt lõik 5.3). Ettevaatusmeetmena on soovitatav vältida Byfavo rasedusaegset kasutamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas remimasolaam ja selle peamine metaboliit (CNS7054) erituvad rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomadel on tõendanud remimasolaami ja CNS7054 eritumist piima (vt lõik 5.3). Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, seetõttu tuleb vältida remimasolaami manustamist imetavatele emadele. Remimasolaami manustamise vajaduse korral soovitatakse katkestada imetamine 24 tunniks pärast manustamise lõpetamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed remimasolaami toime kohta inimese fertiilsusele. Loomuuringutes ei avaldanud ravi remimasolaamiga toimet paaritumisele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Remimasolaam mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsienti tuleb enne remimasolaami manustamist hoiatada, et ta ei tohi enne täielikult taastumist sõidukit juhtida ega masinatega töötada. Arst peab otsustama, millal patsiendil võib lubada koju minna või jätkata oma tavapärast tegevust. On soovitatav, et patsiendile antakse asjakohast nõu ja tuge koju naasmisel pärast väljakirjutamist raviasutusest (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed remimasolaami intravenoossel manustamisel patsientidele üldanesteesiaks on hüpotensioon (51%), iiveldus (22,1%), oksendamine (15,2%) ja bradükardia (12,8%). Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid hüpotensiooni ja bradükardia tekke vältimiseks kliinilises praktikas (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Vastavalt MedDRA süsteemi organite klassifikatsioonile ja esinemissagedusele, on allpool tabelis 1 esitatud kõrvaltoimed, mida on seostatud üldanesteesiaks manustatud intravenoosse remimasolaamiga ja mida täheldati kontrolliga kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on rühmitatud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel

Immuunsüsteemi häired Teadmata	 Anafülaktiline reaktsioon
Psühhiaatrilised häired Sage	 Ärrituvus
Närvisüsteemi häired Sage	 Peavalu Peapööritus
Südamehäired Väga sage	 Bradükardia[1*]
Vaskulaarsed häired Väga sage	 Hüpotensioon[2*]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired Sage Aeg-ajalt	 Respiratoorne depressioon[3*] Luksumine
Seedetrakti häired Väga sage Väga sage Aeg-ajalt	 Iiveldus Oksendamine Glossoptoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid Sage Sage Aeg-ajalt	 Külmavärinad Ravimi toime pikenemine[4*] Hüpotermia

[1] Bradükardia hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: bradükardia, siinusbradükardia ja südame löögisageduse vähenemine.
[2] Hüpotensioon hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: hüpotensioon, protseduuriaegne hüpotensioon, protseduurijärgne hüpotensioon, vererõhu langus, keskmise arteriaalse rõhu langus, ortostaatiline hüpotensioon ja ortostaatiline talumatus.
[3] Respiratoorne depressioon hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: hüpoksia, hingamissageduse vähenemine, düspnoe, hapnikukõllastuse vähenemine, hüpopnoe, respiratoorne depressioon ja respiratoorne häire.
[4] Ravimi toime pikenemine hõlmab järgmisi tuvastatud sündmusi: pikem taastumine anesteesiast, unisus ja terapeutilise toime pikenemine.
* Vt valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teatatud kõrvaltoimed hüpotensioon, respiratoorne depressioon ja bradükardia esindavad meditsiinimõisteid, mis hõlmavad sündmuste rühma (vt tabel 1, allmärkused 1…3). Allpool tabelis 2 on vastavalt raskusastmele kõrvaltoimed, mille esinemisest teatati vähemal 1%-l remimasolaami saanud patsientidest:

Tabel 2. Valitud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime Teatatud sündmuse nimetus	Kerge	Mõõdukas	Raske
Bradükardia			
Bradükardia	6,1%	3,7%	0,3%
Südame löögisageduse vähenemine	1,2%	0,6%	0%
Hüpotensioon			
Vererõhu langus	18%	2,1%	0%
Hüpotensioon	14,8%	9,7%	0,6%
Keskmise arteriaalse rõhu langus	3%	0,1%	0%
Protseduuriaegne hüpotensioon	2,5%	0,6%	0%
Respiratoorne depressioon			
Hapnikuküllastuse vähenemine	3,7%	0,7%	0,3%
Hüpoksia	3%	0,3%	0%

Teised eripopulatsioonid

Eakad ja/või ASA-PS-skooriga III…IV patsiendid

Kardiorespiratoorsed sündmused
Üldanesteesia kontrolliga uuringutes esines vähemalt 65-aastastel patsientidel sagedamini kui alla 65-aastastel patsientidel järgmiste terminite alla rühmitatud sündmusi: hüpotensioon (64,2% *vs*. 35,4%) ja respiratoorne depressioon (11,6% *vs*. 5,8%) ja bradükardia (19% *vs.* 4,5%). ASA-PS-skooriga III…IV patsientidel esinesid hüpotensioon (70,2% *vs*. 32,6%) ja respiratoorne depressioon (15,7% *vs*. 2,4%) ja bradükardia (18,1% *vs.* 6,9%) sagedamini kui ASA-PS-skooriga I…II patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pikenenud sedatsioon
Üldanesteesia kontrolliga uuringutes esines vähemalt 65-aastastel patsientidel sagedamini kui alla 65-aastastel patsientidel termini ravimi toime pikenemine alla rühmitatud sündmusi (11% *vs.* 2,3%). ASA-PS-skooriga III…IV patsientidel esines ravimi toime pikenemine (12,7% *vs.* 1,2%) sagedamini kui ASA-PS-skooriga I…II patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustusega patsiendid

Spetsiaalses kliinilises uuringus, milles hinnati remimasolaami kasutamist maksakahjustusega patsientidel, esines respiratoorne depressioon (hüpoksia/ hapnikuküllastuse vähenemine) 2 mõõduka maksakahjustusega patsiendil 8st ning 1 raske maksakahjustusega patsiendil 3st (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Remimasolaami üleannustamise sümptomid tulenevad eeldatavasti selle farmakoloogilisest toimest ning esineda võib üks või mitu järgmistest nähtudest: hüpotensioon, bradükardia ja respiratoorne depressioon.

Üleannustamise ravi

Jälgida tuleb patsiendi elulisi näitajaid ning vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tuleb alustada toetavaid meetmeid, sh tagada hingamisteede läbitavus, piisav ventilatsioon ja piisav intravenoosne juurdepääs. Patsiendid võivad eelkõige vajada sümptomaatilist ravi seoses kardiorespiratoorsete toimete või toimetega kesknärvisüsteemile.
Flumaseniil, mis on spetsiifiline bensodiasepiiniretseptori antagonist, on näidustatud bensodiasepiinide sedatiivse toime täielikuks või osaliseks pärssimiseks ja seda võib kasutada remimasolaami teadaoleva üleannustamise või üleannustamise kahtluse korral.
Flumaseniil on näidustatud bensodiasepiinide üleannustamise nõuetekohase ravi lisaravina, mitte asendusravina. Flumaseniil on ainult bensodiasepiini toime antidoot, see ei pärsi muude samaaegselt manustatud ravimite, näiteks opioidide toimet.
Flumaseniiliga ravitud patsiente tuleb pärast raviprotseduuri lõppu asjakohase ajavahemiku jooksul jälgida sedatsiooni taastekke, respiratoorse depressiooni ja teiste bensodiasepiinide jääknähtude suhtes. Kuna flumaseniili eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu võrdne remimasolaami poolväärtusajaga, on pärast flumaseniili manustamist sedatsiooni taastekke risk väike.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholeptikumid, uinutid ja rahustid, ATC kood: N05CD14.

Toimemehhanism

Remimasolaam on äärmiselt lühiajalise toimega bensodiasepiini tüüpi rahusti/uinuti. Remimasolaami toime kesknärvisüsteemile sõltub intravenoosselt manustatud annusest ja sellest, kas patsiendi organismis on muid ravimeid. Remimasolaam seondub suure afiinsusega A-tüüpi gammaaminovõihappe [$GABA_A$] retseptorite bensodiasepiini saitidega, samas on selle karboksüülhappemetaboliit (CNS7054) nende retseptorite suhtes ligikaudu 300 korda väiksema afiinsusega. Remimasolaam ei ole ühegi $GABA_A$-retseptori suhtes selgelt selektiivne.

Farmakodünaamilised toimed

Remimasolaami esmane farmakodünaamiline toime on sedatsioon ja uinutamine.
Sedatsiooni täheldatakse tervetel noortel täiskasvanutel ühekordsete boolusannuste korral vahemikus 0,05…0,075 mg/kg. Toime algab 1…2 minutit pärast annustamist. Kerge kuni mõõduka sedatsiooni esilekutsumist seostatakse plasmakontsentratsiooniga ligikaudu 0,2 µg/ml. Teadvusekaotus tekib 0,1 mg/kg (eakad) või 0,2 mg/kg (terved noored täiskasvanud) suuruse annuse puhul ning seda seostatakse plasmakontsentratsiooniga ligikaudu 0,65 µg/ml. Anesteesia säilitamisfaasis jäävad remimasolaami plasmakontsetratsioonid remifentanüüli samaaegsel manustamisel tavaliselt vahemikku 1 µg/ml. Remimasolaami 0,075 mg/kg annuse manustamise korral virgus patsient täielikult 10 minuti pärast.

Remimasolaam võib põhjustada anterograadset amneesiat, mille tõttu patsient ei suuda meenutada protseduuri ajal toimunud sündmusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Remimasolaami efektiivsuse hinnang põhines kahel kesksel uuringul, CNS7056-022 ja ONO-2745-05, mis viidi läbi ASA-PS-skooriga I…IV täiskasvanud patsientidega (vanuses 20 kuni 91 aastat), kellel teostati erinevaid plaanilisi operatsioone. Remimasolaami ohutuse andmebaas hõlmas lisaks ka propofooli kontrolliga südameoperatsioonide kliiniliste uuringute (CNS7056-010 ja CNS7056-011) tulemusi.

ONO-2745-05: See oli IIb/III faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, paralleelsete gruppidega remimasolaami ja propofooli võrdlev uuring, mis viidi läbi Jaapanis ASA klassi I või II kuuluvate kirurgiliste patsientidega, kellele teostati üldanesteesia. Remimasolaami manustati annuses 6 (n=158) või 12 mg/kg/h (n=156) pideva intravenoosse infusioonina kuni teadvusekaotuseni. Pärast teadvusekaotust alustati pidevat intravenoosset infusiooni annuses 1 mg/kg/h, seejärel kohandati infusioonikiirus sobivaks (maksimaalne lubatud annus 2 mg/kg/h) uuritavate üldseisundi jälgimise põhjal kuni operatsiooni lõpuni.

CNS7056-022: See oli Euroopa kinnitav uuring remimasolaami ja propofooli efektiivsuse samaväärsuse ja remimasolaami parema hemodünaamilise stabiilsuse tõestamiseks üldanesteesia sissejuhatamiseks ja säilitamiseks ASA III või IV klassi kuuluvate patsientide plaanilistel operatsioonidel. Patsiendid määrati juhuslikult remimasolaami (n=270) või propofooli rühma (n=95). Remimasolaami manustati annuses 6 mg/min 3 minuti jooksul, seejärel 2,5 mg/min 7 minuti jooksul ja 1,5 mg/min täiendava 10 minuti jooksul. Seejärel säilitati üldanesteesia infusioonikiirusega 1 mg/min kohandades annust vahemikus 0,7...2,5 mg/min uuritavate üldseisundi jälgimise põhjal kuni operatsiooni lõpuni.

Kesksete kliiniliste uuringute esmased tulemusnäitajad määrati järgmiselt:

- Üldanesteesia säilitamisaja protsent Narcotrend indeksi (NCI) ≤60 põhjal (CNS7056-022)
- Funktsionaalne võimekus üldanesteetikumina kolme muutuja hindamise põhjal: „intraoperatiivne ärkamine või meenutamine", „päästva sedatsiooni vajadus teiste uinutitega" ja „keha liikumine." (ONO-2745-05).

Esmaste tulemusnäitajateni jõuti mõlemas kliinilises uuringus (vt tabel 3). Kõik remimasolaami annused olid vähemalt võrdsed propofooli annustega.

Tabel 3: Kesksete kliiniliste uuringute esmased tulemusnäitajad

	CNS7056-022		**ONO-2745-05**		
	RMZ6[1]	PROP	RMZ6[2]	RMZ12[3]	PROP
Võimekus üldanesteetikumina	-	-	100%	100%	100%
Keskmine aeg Narcotrend indeksi ≤60 järgi	95%	99%	-	-	-

Sissejuhatav annus 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) või 12 mg/kg/h (3); RMZ: remimasolaam, PROP: propofool

Uuringus CNS7056-022 oli põhiline teisene tulemusnäitaja hemodünaamiline stabiilsus, mida hinnati absoluutse või suhtelise hüpotensiooni ja vasopressori kasutamise põhjal. Seda hinnati ajavahemikus enne operatsiooni algust ja kokkuvõte on toodud tabelis 4. Remimasolaamiga ravitud patsientidel esines 1 minuti jooksul vähem keskmist arteriaalset rõhku (MAP) <65 mmHg ning vähem vasopressori annustamise sündmusi.

Tabel 4: Teisesed tulemusnäitad 3. faasi kliinilises uuringus CNS7056-022

Tulemusnäitaja	Remimasolaam N = 270	Propofool N = 95
MAP < 65 mmHg		
MAP <65 mmHg IMP alustamisest kuni 15 minutit pärast esimest naha sisselõiget 1 minuti jooksul, sündmuste arv		
Keskmine ± standardhälve	6,62 ± 6,604	8,55 ± 8,944
CI 95%	(5,83 kuni 7,41)	(6,75 kuni 10,4)
Mediaan (miinimum, maksimum)	5 (2, 10)	6 (3, 11)
Vähimruutude keskmiste erinevus ravimite vahel (95% CI)	1,9292 (0,2209...3,6375)	
Norepinefriini kasutamine		
Norepinefriini boolused või infusioon või pidev infusioon 2 minuti jooksul, sündmuste arv		
Keskmine ± standardhälve	14,06 ± 13,540	19,86 ± 14,560
CI 95%	(12,4 kuni 15,7)	(16,9 kuni 22,8)
Mediaan (miinimum, maksimum)	12 (0, 63)	21 (0, 66)
Vähimruutude keskmiste erinevus ravimite vahel (95% CI)	5,8009 (2,5610...9,0409)	
MAP < 65 mmHg JA/VÕI norepinefriini kasutamine		
Sündmuste arv		
Keskmine ± standardhälve	20,68 ± 16,444	28,41 ± 17,468
CI 95%	(18,7 kuni 22,6)	(24,9 kuni 31,9)
Mediaan (miinimum, maksimum)	21 (0, 68)	30 (0, 75)
Vähimruutude keskmiste erinevus ravimite vahel (95% CI)	7,7301 (3,8090...11,651)	

IMP = uuritav ravim (investigational medicinal product);
MAP = keskmine arteriaalne rõhk (mean arterial pressure)

Remimasolaami toime algust ja taastumisprofiili iseloomustati sündmuse tekkeni kulunud aja teiseste tulemusnäitajatega, mida hinnati kesksetes kliinilistes uuringutes. Igas uuringus olid remimasolaami rühmades taastumiseks kulunud aja tulemusnäitajad veidi pikemad kui propofooli rühmas (tabel 5).

Tabel 5: sissejuhatuse ja taastumise tulemusnäitajad 3. faasi kliinilistes uuringutes

Mediaanaeg	**CNS 7056-022**		**ONO-2745-05**		
	RMZ[1]	PROP[4]	RMZ6[2]	RMZ12[3]	PROP
Sissejuhatuse tulemusnäitajad					
- Teadvusekaotuseks kulunud aeg	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Patsiendid (n)	268	95	150	150	75
95% CI	2,5...2,8 min	3,0...3,2 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Taastumise tulemusnäitajad IMP[§] manustamise lõpetamisest järgmiste sündmusteni kulunud aeg:					
- Ekstubatsioon	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Patsiendid (n)	263	95	150	150	75
95% CI	11...13 min	10...12 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Ärkamine[#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Patsiendid (n)	257	95	150	150	75
95% CI	13...17 min	10...13 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orienteerumine[##]	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Patsiendid (n)	262	95	149	149	75
95% CI	47...61 min	27...33 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Modifitseeritud Aldrete skoor ⩾9	53 min	37 min			
Patsiendid (n)	260	94			
95% CI	44...58 min	28...45 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
…Min; Max	NA	NA			
- Operatsioonisaalist väljakirjutamine			25 min	25 min	16 min
Patsiendid (n)			150	150	75
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
Min; Max			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Algannused remimasolaam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h või (3) 12 mg/kg/h, (4) propofooli samaväärne annus remimasolaamiga

\# ONO-2745-05: silmade avamine; CNS7056-022: vastus suulisele käsklusele (MOAA/S≥4)

\## ONO-2745-05: sünnikuupäeva nimetamine; CNS7056-022: orienteerumine kohas, ajas, olukorras ja inimestes

§ Uuritav ravim

Kliiniline ohutus
Ravitekkeste kõrvatoimete esinemissagedus propofooli kontrolliga uuringutes oli 90,7% väikese algannuse remimasolaami rühmades, 83,7% suure algannuse remimasolaami rühmades ja 92,5% propofooli rühmades. Remimasolaami annuserühmades oli eriti hemodünaamiliste kõrvaltoimete esinemissagedus madalam kui propofooli rühmades (tabel 6).

Tabel 6: Hemodünaamilise ebastabiilsuse kõrvaltoimetega patsientide arv propofooli kontrolliga kliinilistes uuringutes

Patsientide koguarv	remimasolaam N=671	propofool N=226
Sündmusega patsientide arv		
Hüpotensioon n (n/N%) [95%CI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0...72,2]
Bradükardia n (n/N%) [95%CI]	96 (14,3 %) [11,9...17,2]	50 (22,1 %) [17,2...28,0]

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Byfavoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta üldanesteesia seisundis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Remimasolaami manustatakse intravenoosselt.

Jaotumine

Remimasolaami keskmine jaotumise poolväärtusaeg ($t_{1/2\alpha}$) on 0,5...2 min. Ravimi jaotusmaht (V_d) on 0,9 l/kg. Remimasolaam ja selle peamine metaboliit (CNS7054) seonduvad mõõdukalt (~90%) plasmavalkude, eelkõige albumiiniga.

Biotransformatsioon

Remimasolaam on esterravim, mis peamiselt maksas leiduva CES-1 toimel muundub kiiresti farmakoloogiliselt mitteaktiivseks karboksüülhappe metaboliidiks (CNS7054).
Remimasolaami metabolism toimub peamiselt CNS7054-ks muundumise kaudu, mida metaboliseeritakse seejärel vähesel määral veel hüdroksüülimise ja glükuroniseerimise teel. CNS7054-ks muundumist vahendavad maksa karboksüülesteraasid (eelkõige tüüp 1A), tsütokroomi P450 ensüümid ei osale olulisel määral.
In vitro uuringutest ei ole saadud tõendeid, mis kinnitaksid, et remimasolaam või CNS7054 inhibeerivad tsütokroom P450 isoensüüme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 ja CYP2C8. Peamisi indutseeritavaid P450 isoensüüme 1A2, 2B6 ja 3A4 ei indutseerita inimorganismis. *In vitro* uuringutest ei ilmnenud CESi inhibiitorite ja substraatide kliiniliselt olulist toimet remimasolaami metabolismile. Remimasolaam ei olnud inimese organismi ravimitransporterite paneelil (OATP1B1, OATP1B3, BCRP ja MDR1 (= P-glükoproteiin)) oluline substraat. Sama kehtib ka MRP2-4 suhtes testitud CNS7054 kohta. Seevastu tuvastati, et CNS7054 on MDR1 ja BCRP substraat. Remimasolaami ega CNS7054-ga ei täheldatud inimorganismis ravimitransporterite OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP või MDR1 inhibitsiooni või see inhibitsioon oli ebaoluline.

Eritumine

Remimasolaami keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) on 7…11 minutit. Simuleeritud konteksti tundlik poolväärtusaeg pärast 4-tunnist infusiooni on 6,6±2,4 minutit. Kliirens on suur

(68±12 l/h) ega ole seotud kehamassiga. Tervetel isikutel eritub 80% remimasolaami annusest 24 tunni jooksul CNS7054 kujul uriiniga. Uriinist leitakse ainult jälgi muutumata remimasolaamist (< 0,1%).

Lineaarsus

Remimasolaami annuse ning remimasolaami maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ja üldekspositsiooni ($AUC_{0-\infty}$) seos vabatahtlikel viitab annusega proportsionaalsele toimele annusevahemikus 0,01…0,5 mg/kg.

Eripopulatsioonid

Eakad
Vanusel ei ole remimasolaami farmakokineetikale olulist mõju

Neerukahjustus
Kerge kuni lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes ei vajanud dialüüsi (sh patsiendid, kelle GFR oli alla 15 ml/min) jäi remimasolaami farmakokineetika muutumatuks (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Raske maksakahjustusega kaasneb vähenenud kliirens ja seetõttu pikem sedatsioonist taastumise aeg (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse või korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse tavapärastel uuringutel põhinevad mittekliinilised andmed ei näita kahjulikku toimet inimesele.
Järgmise kõrvaltoime esinemist ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid seda on täheldatud loomadel, kellele manustati lahuseid, mille kontsentratsioonid olid sarnased kliinilises praktikas kasutatavatele: esmased kahjustused, mis on tekkinud punktsiooniprotseduuril sooneseina mehhaanilise ärrituse tõttu, võivad süveneda remimasolaami manustamisel annuses 1…2 mg/ml (infusioon) või üle 5 mg/ml boolusena.

Paljunemine ja areng

Maksimaalse talutava annusega tehtud reproduktiivtoksilisuse uuringutest ei ilmnenud mõju meeste ega naiste viljakuse ega reproduktiivse funktsiooni parameetritele. Rottide ja küülikutega tehtud embrüotoksilisuse uuringutes, täheldati ka suurimate annuste kasutamisel, mille korral ilmnes toksiline toime emasloomale, vaid vähest embrüotoksilist toimet (loote massi vähenemine ning varase ja täieliku resorptsiooni veidi suurem esinemissagedus). Remimasolaam ja selle peamine metaboliit erituvad rottide, küülikute ja lammaste rinnapiima. Noorküülikute plasmast leiti mitteaktiivset peamist metaboliiti CNS7054. Noorlammastel põhjustas remimasolaami sisaldava piima suukaudne manustamine ebaolulise biosaadavuse.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dekstraan 40 süstimiseks
Laktoosmonohüdraat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Byfavo sobimatuse korral samaaegselt manustatavate lahustega võib tekkida sade/hägusus, mis võib põhjustada veenitee juurdepääsukoha ummistuse. Byfavo ei sobi kokku Ringeri laktaadilahusega (ehk naatriumlaktaadi lahus või Hartmanni lahus), Ringeri atsetaadilahusega ja bikarbonaati sisaldava

Ringeri infusioonilahusega ja teiste aluseliste lahustega, sest ravim on pH 4 või kõrgema pH korral vähelahustuv.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega ega manustada nendega sama infusiooniliini kaudu, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

4 aastat

Kasutusaegne stabiilsus pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20…25 ºC.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.
Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. tüüpi klaasviaal punnkorgi (bromobutüülkummi) ja alumiiniumümbrisega ning rohelise polüpropüleenist eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: 10 viaali pakendis

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised erihoiatused

Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilistes tingimustes. Pärast avamist tuleb viaali sisu otsekohe ära kasutada (lõik 6.3).

Juhised manustamiskõlblikuks muutmiseks

Byfavo manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb süstelahuse saamiseks lisada 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja viaali õrnalt keerata ringjate liigutustega, kuni pulber on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud Byfavo on selge ja värvitu või helekollane. Nähtavate osakeste või värvuse muutuse korral tuleb lahus hävitada.

Lahjendamisjuhised

Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust täiendavalt lahjendada. Viaali(de)st tuleb eraldada sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud remimasolaami lahust ning lisada see

süstlasse või infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada lõppkontsentratsioon 1...2 mg/ml remimasolaami (tabel 7).

Tabel 7 Lahjendamisjuhised

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus	**Lõppkontsentratsioon 2 mg/ml**	**Lõppkontsentratsioon 1 mg/ml**
5 mg/ml (50 mg muudetud manustamiskõlblikuks 10 ml-ga)	Lahjendage 10 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 15 ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega	Lahjendage 10 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 40 ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega

Manustamise juhised: vt lõik 4.2.

Manustamine koos teiste vedelikega

Kui Byfavo muudetakse manustamiskõlblikuks ja lahjendatakse kasutamiseks naatriumkloriidis (0,9%) vastavalt eespool kirjeldatule, on näidatud sobivus järgmiste ainetega:
glükoosi 5% massi-/mahuprotsendilise intravenoosse infusioonilahusega;
glükoosi 20% massi-/mahuprotsendilise infusioonilahusega;
naatriumkloriidi 0,45% ja glükoosi 5% massi-/mahuprotsendilise infusioonilahusega;
naatriumkloriidi 0,9% massi-/mahuprotsendilise intravenoosse infusioonilahusega;
Ringeri lahusega (naatriumkloriid 8,6 g/l, kaaliumkloriid 0,3 g/l, kaltsiumkloriidi dihüdraat 0,33 g/l)

Seda ravimit ei tohi segada ega üheaegselt manustada sama infusioonikanüüli kaudu muude ravimitega peale selles lõigus kirjeldatud vedelike.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa
Tel +800 4453 4453
e-post: info@paion.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1505/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. märts 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

LISA II

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Madalmaad

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa Ravimiameti veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist vastavalt esimese rahvusvahelise müügiloa väljastamise kuupäevale.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byfavo 20 mg süstelahuse pulber
remimasolaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab remimasolaambesilaati koguses, mis vastab 20 mg remimasolaamile.
Kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 2,5 mg/ml

3. ABIAINED

Abiained: dekstraan 40 süstimiseks, laktoosmonohüdraat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilivusaega vt pakendi infolehelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1505/001 10 viaali pakendis

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

12 ml klaasviaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Byfavo 20 mg süstelahuse pulber
remimasolaam
IV

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 2,5 mg/ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Byfavo 50 mg süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber
remimasolaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab remimasolaambesilaati koguses, mis vastab 50 mg remimasolaamile.
Kontsentratsioon pärast manustamiskõlblikuks muutmist (5 mg/ml)
Kontsentratsioon pärast lahjendamist: 1 või 2 mg/ml

3. ABIAINED

Abiained: dekstraan 40 süstimiseks, laktoosmonohüdraat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilivusaega vt pakendi infolehelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1505/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

12 ml klaasviaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Byfavo 50 mg kontsentraadi pulber
remimasolaam
IV pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Byfavo 20 mg süstelahuse pulber
remimasolaam

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Byfavo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Byfavo manustamist
3. Kuidas Byfavot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Byfavot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Byfavo ja milleks seda kasutatakse

Byfavo on ravim, mis sisaldab toimeainena remimasolaami.
Remimasolaam on bensodiasepiinide rühma kuuluv aine.

Byfavo on uinuti, mida manustatakse enne meditsiiniuuringut või -protseduuri patsiendi lõõgastamiseks ja uinutamiseks (sedatsiooniks).

2. Mida on vaja teada enne Byfavo manustamist

Teile ei tohi Byfavot manustada, kui:
- olete allergiline remimasolaami või teiste bensodiasepiinide (nt midasolaam) või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes
- teil on raskekujulise müasteenia (lihasnõrkuse) nimelise seisundi ebastabiilne vorm, mille korral rinnalihased, mis aitavad hingata, nõrgenevad

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Byfavo manustamist pidage nõu arsti või meditsiiniõega, kui teil on mõni raske haigus või seisund, eelkõige:
- teil on väga madal või väga kõrge vererõhk või kaldute minestama
- teil esineb südameprobleeme, eelkõige väga aeglast ja/või ebaregulaarset (arütmia) südame löögisagedust
- teil esineb hingamisprobleeme, sh raskendatud hingamist
- teil on raske maksahaigus
- teil on raskekujuline müasteenia, mille korral lihased muutuvad nõrgaks
- te tarvitate regulaarselt uimasteid meelelahutuslkul eesmärgil või kui teil on minevikus esinenud probleeme uimastite kuritarvitamisega

Byfavo võib põhjustada ajutist mälukaotust. Arst vaatab teid enne haiglast või kliinikust lahkumist läbi ning annab teile vajalikku nõu.

Lapsed ja noorukid
Byfavot ei tohi manustada alla 18-aastastele patsientidele, sest selle kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Byfavo
Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eelkõige järgmisi:
- opioidid (sh valuvaigistid, nt morfiin, fentanüül või kodeiin või teatud köharavimid või uimastite asendusravis kasutatavad ravimid)
- antipsühhootikumid (teatud psühhiaatriliste haiguste raviks kasutatavad ravimid)
- anksiolüütikumid (rahustid või ärevust vähendavad ravimid)
- sedatsiooniravimid (nt temasepaam või diasepaam)
- antidepressandid (depressiooni raviks kasutatavad ravimid)
- teatud antihistamiinid (allergiaravimid)
- teatud hüpertensioonivastased ravimid (kõrge vererõhu raviks kasutatavad ravimid)

On tähtis öelda oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate teisi ravimeid, sest mitme ravimi korraga kasutamine võib muuta kasutatavate ravimite toimeid.

Byfavo koostoime alkoholiga
Alkohol võib Byfavo toimet muuta. Öelge oma arstile või meditsiiniõele:
- kui palju te alkoholi regulaarselt tarbite või kui teil on olnud probleeme seoses alkoholi tarbimisega.

Ärge jooge 24 tunni jooksul enne Byfavo manustamist alkoholi.

Rasedus ja imetamine
Ärge kasutage Byfavot raseduse ajal ega juhul, kui arvate end olevat rase. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase või arvate end olevat rase.
Kui olete imetav ema, ärge imetage 24 tunni jooksul pärast ravi manustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Byfavo muudab uniseks, hajameelseks ning mõjutab teie keskendumisvõimet. Ehkki need mõjud kaovad kiiresti, ei tohi te enne nende mõjude täielikku kadumist autot juhtida ega masinatega töötada. Küsige arstilt, millal võite taas autot juhtida või masinatega töötada.

Byfavo sisaldab dekstraan 40 süstimiseks.
Üks ravimi viaal sisaldab 79,13 mg dekstraan 40 süstimiseks. Dekstraanid võivad harva põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone. Kui teil tekivad hingamisraskused, paistetus või minestustunne, pöörduge kohe arsti poole.

3. Kuidas Byfavot manustatakse

Arst määrab teile õige annuse.

Teie hingamist, südame löögisagedust ja vererõhku jälgitakse protseduuri ajal ning arst kohandab annust vastavalt vajadusele.

Arst või meditsiiniõde süstib Byfavot teile enne meditsiiniuuringut või -protseduuri veeni (vereringesse). Byfavo segatakse enne kasutamist lahuse valmistamiseks steriilse füsioloogilise lahusega.

Pärast protseduuri
Arst või meditsiiniõde jälgib teid mõni aeg pärast sedatsiooni, et veenduda, et tunnete end hästi ning võite koju minna.

Kui teile manustatakse liiga suur Byfavo annus
Kui teile manustatakse liiga suur Byfavo annus, võivad teil tekkida järgmised sümptomid:
- võite tunda peapööritust
- teil võib tekkida segasus
- võite tunda unisust
- silmanägemine võib ähmastuda või teil võib esineda tahtmatuid silmaliigutusi
- võite muutuda rahutuks
- võib tekkida nõrkustunne
- vererõhk võib langeda
- südame löögisagedus võib aeglustuda
- hingamine võib muutuda aeglaseks ja pindmiseks
- võite kaotada teadvuse

Arst teab, kuidas teid ravida.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta küsimusi, pöörduge oma arsti või meditsiiniõe poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage *(võib esineda enam kui 1 kasutajal 10-st)*
- Madal vererõhk
- Ebatavaliselt aeglane või pindmine hingamine (ja vere väike hapnikusisaldus)

Sage *(võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st)*
- Peavalu
- Peapööritus
- Südame löögisagedus aeglustumine
- Iiveldus
- Oksendamine

Aeg-ajalt *(võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st)*
- Unisus
- Külmatunne
- Külmavärinad
- Luksumine
-

Teadmata (*esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
- Järsku tekkiv raske allergiline reaktsioon

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Byfavot säilitada

Selle ravimi säilitamise eest vastutavad haigla või kliiniku meditsiinitöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20…25 ºC.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja (vt ravimi omaduste kokkuvõte lõik 6.3).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi või värvuse muutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Byfavo sisaldab
- Toimeaine on remimasolaam. Üks viaal sisaldab remimasolaambesilaati koguses, mis vastab 20 mg remimasolaamile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 2,5 mg remimasolaami.
- Teised koostisosad:
    - Dekstraan 40 süstimiseks
    - Laktoosmonohüdraat
    - Vesinikkloriidhape
    - Naatriumhüdroksiid

Vt lõik 2, „Byfavo sisaldab dekstraan 40 süstimiseks“.

Kuidas Byfavo välja näeb ja pakendi sisu
Byfavo on valge või valkjas süstelahuse pulber.

Pakendi suurused
10 viaali pakendis

Müügiloa hoidja
PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Tootja
PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Madalmaad

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien Viatris bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika	**Magyarország**

PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	**Österreich** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatris Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	**Polska** Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatris Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	**Portugal** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**România** BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Slovenija** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	**Slovenská republika** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	**Suomi/Finland** PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	**Sverige** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**United Kingdom (Northern Ireland)** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Byfavo 20 mg süstelahuse pulber

AINULT INTRAVENOOSSEKS KASUTAMISEKS

Enne kasutamist tuleb ravim manustamiskõlblikuks muutmiseks lahustada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses

Enne kasutamist lugeda tähelepanelikult läbi ravimi omaduste kokkuvõte.

Remimasolaami võivad manustada ainult sedatsiooni tegemises kogenud tervishoiutöötajad. Patsienti peab terve protseduuri vältel jälgima teine tervishoiutöötaja, kes ei osale protseduuri läbiviimisel ning kelle ainus ülesanne on patsiendi jälgimine. Kogu personal peab olema saanud väljaõppe hingamisteede obstruktsiooni, hüpoventilatsiooni ja apnoe tuvastamises ning ravis, sealhulgas patsiendi hingamisteede vabana hoidmise, toetava ventilatsiooni ja kardiopulmonaalse elustamise valdkonnas. Patsiendi hingamis- ja südamefunktsiooni tuleb pidevalt jälgida. Elustamisravimid ning patsiendi vanusele ja mõõtudele vastavad hingamisteede läbitavuse tagamise ning hingamiskoti-/-klapi-/-maskikaudse kunstliku ventilatsiooni vahendid peavad olema kohe kättesaadavad. Bensodiasepiini antagonist (flumaseniil, ravim mida kasutatakse remimasolaami antidoodina) peab olema kohe kättesaadav.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

NB! Byfavo käsitsemisel, ettevalmistamisel ning kasutamisel tuleb rangelt järgida antiseptika nõudeid.

Manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutada steriilset nõela ja 10 ml steriilset süstalt, eemaldada viaalilt kate, torgata viaali korgi sisse 90° nurga all auk ja lisada 8,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, suunates füsioloogilise lahuse joa vastu viaali seina. Keerata viaali ettevaatlikult, kuni sisu on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge ja värvitu või helekollane. Lõplik remimasolaami kontsentratsioon viaalis on 2,5 mg/ml.

Enne manustamist tuleb visuaalselt kontrollida, et manustamiskõlblikuks muudetud lahuses ei esineks lahustumata osakesi ega värvuse muutust. Kui tuvastatakse osakesed või värvimuutus, tuleb lahus hävitada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks, kasutamata jäänud osa tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Sobimatus

Byfavo ei sobi kokku Ringeri laktaadilahusega (ehk naatriumlaktaadi lahus või Hartmanni lahus), Ringeri atsetaadilahusega ja bikarbonaati sisaldava Ringeri infusioonilahusega.

Seda ravimpreparaati ei tohi pärast manustamiskõlblikuks muutmist segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool.

Sobivus

On tõestatud, et manustamiskõlblikuks muudetud Byfavo sobib sama intravenoosse kanüüli kaudu manustamiseks koos järgmiste intravenoosselt manustatavate vedelikega:
- glükoosi (5%) süstelahus
- glükoosi (20%) süstelahus
- glükoosi (5%) ja naatriumkloriidi (0,45%) süstelahus
- Ringeri lahus
- naatriumkloriidi (0,9%) süstelahus

Sobivust teiste intravenoosselt manustatavate vedelikega ei ole hinnatud.

Kõlblikkusaeg

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20…25 ºC.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Säilitamise eritingimused

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Byfavo 50 mg süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber
remimasolaam

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Byfavo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Byfavo manustamist
3. Kuidas Byfavot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Byfavot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Byfavo ja milleks seda kasutatakse

Byfavo on ravim, mis sisaldab toimeainena remimasolaami. See on bensodiasepiinide rühma kuuluv ravim. Byfavot manustatakse operatsiooni ajal teadvuse kaotamiseks (magamiseks).

2. Mida on vaja teada enne Byfavo manustamist

Teile ei tohi Byfavot manustada, kui:
- olete allergiline remimasolaami või teiste bensodiasepiinide (nt midasolaam) või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes
- teil on raskekujulise müasteenia (lihasnõrkuse) nimelise seisundi ebastabiilne vorm, mille korral rinnalihased, mis aitavad hingata, nõrgenevad

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Byfavo manustamist pidage nõu arsti või meditsiiniõega, kui teil on mõni raske haigus või seisund, eelkõige:
- teil on väga madal või väga kõrge vererõhk või kaldute minestama
- teil esineb südameprobleeme, eelkõige väga aeglast ja/või ebaregulaarset (arütmia) südame löögisagedust
- teil esineb hingamisprobleeme, sh raskendatud hingamist
- teil on raske maksahaigus
- teil on raskekujuline müasteenia, mille korral lihased muutuvad nõrgaks
- te tarvitate regulaarselt uimasteid meelelahutuslikul eesmärgil või kui teil on minevikus esinenud probleeme uimastite kuritarvitamisega

Byfavo võib põhjustada ajutist mälukaotust. Arst vaatab teid enne haiglast või kliinikust lahkumist läbi ning annab teile vajalikku nõu.

Mõnedel opereeritavatel patsientidel võib pärast operatsiooni esineda äkiline vaimne segasus (deliirium). See esineb sagedamini patsientidel, kellel on olnud raske operatsioon, eakatel, mäluprobleemidega, kes puutuvad kokku sügava ja/või pikaajalise anesteesia/sedatsiooniga või kellel

on infektsioonid. Deliiriumiga patsientidel võib olla keeruline vestlust jälgida, nad võivad mõnel hetkel olla rohkem segaduses kui teised, muutuda ärritunuks ja rahutuks või uniseks ja väga aeglaseks ning kogeda elavaid unenägusid või kuulda helisid või hääli, mida pole olemas. Teie arst hindab teie seisundit ja korraldab vajaliku ravi.

Bensodiasepiinid põhjustavad mõnikord toimeid, mis on vastupidised ravimi ettenähtud toimetele. Nendele võidakse viidata kui „paradoksaalsetele" toimetele. Nende hulka kuuluvad nt agressiivne käitumine, ärrituvus, ärevus. Need esinevad sagedamini eakatel patsientidel ravimi suurte annuste manustamisel või kui ravimit manustatakse kiiresti.

Lapsed ja noorukid
Byfavot ei tohi manustada alla 18-aastastele patsientidele, sest selle kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Byfavo
Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eelkõige järgmisi:
- opioidid (sh valuvaigistid, nt morfiin, fentanüül või kodeiin või teatud köharavimid või uimastite asendusravis kasutatavad ravimid)
- antipsühhootikumid (teatud psühhiaatriliste haiguste raviks kasutatavad ravimid)
- anksiolüütikumid (rahustid või ärevust vähendavad ravimid)
- sedatsiooniravimid (nt temasepaam või diasepaam)
- antidepressandid (depressiooni raviks kasutatavad ravimid)
- teatud antihistamiinid (allergiaravimid)
- teatud hüpertensioonivastased ravimid (kõrge vererõhu raviks kasutatavad ravimid)

On tähtis öelda oma arstile või meditsiiniõele, kui võtate teisi ravimeid, sest mitme ravimi korraga kasutamine võib muuta kasutatavate ravimite toimeid.

Byfavo koostoime alkoholiga
Alkohol võib Byfavo toimet muuta. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui palju te alkoholi regulaarselt tarbite või kui teil on olnud probleeme seoses alkoholi tarbimisega.

Ärge jooge 24 tunni jooksul enne Byfavo manustamist alkoholi.

Rasedus ja imetamine
Ärge kasutage Byfavot raseduse ajal ega juhul, kui arvate end olevat rase. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te olete rase või arvate end olevat rase.
Kui olete imetav ema, ärge imetage 24 tunni jooksul pärast ravi manustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Byfavo muudab uniseks, hajameelseks ning mõjutab teie keskendumisvõimet. Ehkki need mõjud kaovad kiiresti, ei tohi te enne nende mõjude täielikku kadumist autot juhtida ega masinatega töötada. Küsige arstilt, millal võite taas autot juhtida või masinatega töötada.

Byfavo sisaldab dekstraan 40 süstimiseks.
Üks ravimi viaal sisaldab 198 mg dekstraan 40 süstimiseks. Dekstraanid võivad harva põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone. Kui teil tekivad hingamisraskused, paistetus või minestustunne, pöörduge kohe arsti poole.

3. Kuidas Byfavot manustatakse

Arst määrab teile õige annuse.

Teie hingamist, südame löögisagedust ja vererõhku jälgitakse protseduuri ajal ning arst kohandab annust vastavalt vajadusele.

Arst või meditsiiniõde süstib Byfavot teile enne operatsiooni ja operatsiooni ajal veeni (vereringesse). Byfavo segatakse enne kasutamist lahuse valmistamiseks steriilse naatriumkloriidi lahusega. Te võite vajada mitut ravimit, et hoida teid magavana, valuvabana, hästi hingavana ja stabiilse vererõhuga. Arst otsustab, milliseid ravimeid te vajate.

Eeldatav taastumisaeg pärast manustamise lõppu on 12...15 min.

Kui teile manustatakse liiga suur Byfavo annus
Kui teile manustatakse liiga suur Byfavo annus, võivad teil tekkida järgmised sümptomid:
- vererõhk võib langeda
- südame löögisagedus võib aeglustuda
- hingamine võib muutuda aeglaseks ja pindmiseks

Arst teab, kuidas teid ravida.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta küsimusi, pöörduge oma arsti või meditsiiniõe poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage *(võib esineda enam kui 1 kasutajal 10-st)*
- Südame löögisageduse aeglustumine
- Madal vererõhk
- Iiveldus
- Oksendamine

Sage *(võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st)*
- Ärrituvus
- Peavalu
- Peapööritus
- Ebatavaliselt aeglane või pindmine hingamine (ja vere väike hapnikusisaldus)
- Pikem unisus või teadvuseta olek pärast operatsiooni
- Külmavärinad

Aeg-ajalt *(võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st)*
- Luksumine
- Keele ebatavaline paiknemine suus (kõrgemal, suulae lähedal ja kaugemal suu tagaosas kui tavaliselt)
- Külmatunne

Teadmata (*esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
- Järsku tekkiv raske allergiline reaktsioon

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Byfavot säilitada

Selle ravimi säilitamise eest vastutavad haigla või kliiniku meditsiinitöötajad.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20…25 ºC.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja (vt ravimi omaduste kokkuvõte lõik 6.3).

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate nähtavaid osakesi või värvuse muutust.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Byfavo sisaldab

- Toimeaine on remimasolaam. Üks viaal sisaldab remimasolaambesilaati koguses, mis vastab 50 mg remimasolaamile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 5 mg remimasolaami, mida enne kasutamist täiendavalt lahjendatakse. Teie arst otsustab teile sobiva täpse koguse.
- Teised koostisosad:
    - Dekstraan 40 süstimiseks
    - Laktoosmonohüdraat
    - Vesinikkloriidhape
    - Naatriumhüdroksiid

Vt lõik 2, „Byfavo sisaldab dekstraan 40 süstimiseks“.

Kuidas Byfavo välja näeb ja pakendi sisu

Byfavo on valge või valkjas süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Pakendi suurused

10 viaali pakendis

Müügiloa hoidja

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Tootja

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Madalmaad

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien Viatris bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	**Magyarország** PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	**Österreich** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatris Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	**Polska** Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatris Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	**Portugal** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**România** BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Slovenija** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	**Slovenská republika** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	**Suomi/Finland** PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	**Sverige** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**United Kingdom (Northern Ireland)** PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Infoleht on viimati uuendatud <{KK AAAA}>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

<----------->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Byfavo 50 mg süstelahuse/infusioonilahuse kontsentraadi pulber

AINULT INTRAVENOOSSEKS KASUTAMISEKS

Enne kasutamist tuleb ravim manustamiskõlblikuks muutmiseks lahustada ja täiendavalt lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuses

Enne kasutamist lugeda tähelepanelikult läbi ravimi omaduste kokkuvõte.

Remimasolaami tohivad manustada ainult haiglas või sobivalt varustatud päevastes raviüksustes anesteesiaalase väljaõppe saanud arstid.

Pidevalt tuleb jälgida vereringe- ja hingamisfunktsiooni (nt elektrokardiogramm (EKG), pulssoksümeetria) ja igal ajal peavad koheselt käepärast olema vahendid patsiendi hingamisteede avatuse tagamiseks, kunstlikuks ventileerimiseks ja elustamiseks.Kasutamisjuhised

Üldised erihoiatused
Iga viaal on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine tuleb läbi viia aseptilise tehnika abil. Pärast avamist tuleb viaali sisu otsekohe ära kasutada (ravimi omaduste kokkuvõte lõik .3). Et vältida kummikorgi tüki murdumist viaali sisse, tuleb nõel viaali sisestada 45...60° nurga all nii, et nõelaotsa ava jääb ülespoole (ehk korgist eemale). Nõela sisenemisel viaali tuleb avaldada veidi survet ja nurka järk-järgult suurendada. Hetkel, mil nõelaots läbistab kummikorgi, peab nõel peab olema 90° nurga all.

Juhised manustamiskõlblikuks muutmiseks
Byfavo manustamiskõlblikuks muutmiseks tuleb süstelahuse saamiseks lisada 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust ja viaali õrnalt keerata ringjate liigutustega, kuni pulber on täielikult lahustunud. Manustamiskõlblikuks muudetud Byfavo on selge ja värvitu või helekollane. Nähtavate osakeste või värvuse muutuse korral tuleb lahus hävitada.

Lahjendamisjuhised
Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust täiendavalt lahjendada. Viaali(de)st tuleb eraldada sobiv kogus manustamiskõlblikuks muudetud remimasolaami lahust ning lisada see süstlasse või infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada lõppkontsentratsioon 1...2 mg/ml remimasolaami (tabel 1).

Tabel 1 Lahjendamisjuhised

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus	Lõppkontsentratsioon 2 mg/ml	Lõppkontsentratsioon 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg muudetud manustamiskõlblikuks 10 ml-ga)	Lahjendage 10 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 15 ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega	Lahjendage 10 ml manustamiskõlblikuks muudetud lahust 40 ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega

Manustamine koos teiste vedelikega
Kui Byfavo muudetakse manustamiskõlblikuks ja lahjendatakse kasutamiseks naatriumkloriidis (0,9%) vastavalt eespool kirjeldatule, on näidatud sobivus järgmiste ainetega:
glükoosi 5% intravenoosse infusioonilahusega;
glükoosi 20% massi-/mahuprotsendilise infusioonilahusega;
naatriumkloriidi 0,45% massi-/mahuprotsendilise ja glükoosi 5% massi-/mahuprotsendilise infusioonilahusega;
naatriumkloriidi 0,9% intravenoosse infusioonilahusega;
Ringeri lahusega (naatriumkloriid 8,6 g/l, kaaliumkloriid 0,3 g/l, kaltsiumkloriidi dihüdraat 0,33 g/l)
Seda ravimit ei tohi segada ega üheaegselt manustada sama infusioonikanüüli kaudu muude ravimitega peale selles lõigus kirjeldatud vedelike.

Sobimatus
Byfavo sobimatuse korral samaaegselt manustatavate lahustega võib tekkida sade/hägusus, mis võib põhjustada veenitee juurdepääsukoha ummistuse. Byfavo ei sobi kokku Ringeri laktaadilahusega (ehk naatriumlaktaadi lahus või Hartmanni lahus), Ringeri atsetaadilahusega ja bikarbonaati sisaldava Ringeri infusioonilahusega ega teiste aluseliste lahustega, sest ravim on pH 4 või kõrgema pH korral vähelahustuv.
Seda ravimit ei tohi segada ega üheaegselt manustada sama infusioonikanüüli kaudu muude ravimitega peale lõigus „Manustamine koos teiste vedelikega" kirjeldatud ravimite.

Kasutusaegne stabiilsus pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 20…25 ºC.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Säilitamise eritingimused

Hoida viaale välispakendis valguse eest kaitstult.