

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Byfavo 20 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži remimazolambesilat u količini koja odgovara 20 mg remimazolama. Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 2,5 mg remimazolama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 79,13 mg dekstrana 40 za injekciju.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Remimazolam je indiciran u odraslih za proceduralnu sedaciju.

4.2 Doziranje i način primjene

Remimazolam smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici s iskustvom u sedaciji. Bolesnika cijelo vrijeme mora nadzirati zasebni zdravstveni radnik koji nije uključen u provođenje postupka i čija je jedina zadaća nadzirati bolesnika. To osoblje mora biti osposobljeno za otkrivanje i zbrinjavanje opstrukcije dišnih putova, hipoventilacije i apneje, uključujući održavanje prohodnosti dišnog puta, potpurnu ventilaciju i kardiovaskularnu reanimaciju. Respiratorna i srčana funkcija bolesnika moraju se kontinuirano nadzirati. Lijekovi za reanimaciju, oprema prilagođena dobi i veličini osobe za održavanje prohodnosti dišnih putova te ventilacija maskom i samoširećim balonom moraju biti odmah dostupni. Lijek za poništavanje učinka benzodiazepina (flumazenil) mora biti odmah dostupan za primjenu.

Doziranje

Doziranje remimazolama potrebno je pojedinačno titrirati do učinkovite doze koja osigurava željenu razinu sedacije i minimizira nuspojave (vidjeti Tablicu 1.). Prema potrebi mogu se primijeniti dodatne doze kako bi se postigla ili održala željena razina sedacije. Prije primjene bilo koje dodatne doze moraju proći najmanje 2 minute kako bi se u potpunosti procijenio sedativni učinak. Ako 5 doza remimazolama u roku od 15 minuta ne rezultira željenom razinom sedacije, potrebno je razmotriti dodatni ili drugi sedativ. Remimazolam se povezuje s brzim nastupom i brzim prestankom sedacije. U kliničkim ispitivanjima do vršne sedacije došlo je 3 – 3,5 minuta nakon početnog bolusa, a bolesnici su povratili potpunu budnost 12 – 14 minuta od posljednje doze remimazolama.

Poznato je da istodobno primijenjeni opioidni lijekovi povećavaju sedativni učinak remimazolama i smanjuju ventilacijski odgovor na stimulaciju ugljikovim dioksidom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 1. Smjernice za doziranje u odraslih*

	Odrasli < 65 godina	Starije osobe ≥ 65 godina i/ili sa statusom ASA-PS[#] III-IV i/ili tjelesnom težinom < 50 kg
Proceduralna sedacija s primjenom opioida**	<u>Indukcija</u> Primijenite opioid* Pričekajte 1 – 2 minute Početna doza: Injekcija: 5 mg (2 ml) tijekom 1 minute Pričekajte 2 minute <u>Održavanje/titracija</u> Injekcija: 2,5 mg (1 ml) tijekom 15 sekundi Maksimalna ukupna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 33 mg.	<u>Indukcija</u> Primijenite opioid* Pričekajte 1 – 2 minute Početna doza: Injekcija: 2,5 – 5 mg (1 – 2 ml) tijekom 1 minute Pričekajte 2 minute <u>Održavanje/titracija</u> Injekcija: 1,25 – 2,5 mg (0,5 – 1 ml) tijekom 15 sekundi Maksimalna ukupna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 17,5 mg.
Proceduralna sedacija bez primjene opioida	<u>Indukcija</u> Injekcija: 7 mg (2,8 ml) tijekom 1 minute Pričekajte 2 minute <u>Održavanje/titracija</u> Injekcija: 2,5 mg (1 ml) tijekom 15 sekundi Maksimalna ukupna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 33 mg.	<u>Indukcija</u> Injekcija: 2,5 – 5 mg (1 – 2 ml) tijekom 1 minute Pričekajte 2 minute <u>Održavanje/titracija</u> Injekcija: 1,25 – 2,5 mg (0,5 – 1 ml) tijekom 15 sekundi Maksimalna ukupna doza primijenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 17,5 mg.

* Za primjenu u bolesnika koji istodobno uzimaju opioide, depresore središnjeg živčanog sustava, alkohol ili benzodiazepine vidjeti dio 4.4.

** Npr. 50 mikrograma fentanila ili odgovarajuće smanjena doza za starije ili oslabljene bolesnike. Za doze fentanila primijenjene u kliničkim ispitivanjima vidjeti dio 5.1.

Klasifikacija fizikalnog statusa bolesnika prema Američkom društvu anesteziologa

Posebne populacije

Starije osobe, bolesnici s fizikalnim statusom prema Američkom društvu anesteziologa (ASA-PS) III-IV i bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg

Stariji bolesnici i bolesnici sa statusom ASA-PS III-IV mogu biti osjetljiviji na učinke sedativa. Prije primjene remimazolama posebno je važno napraviti pažljivu procjenu cjelokupnog stanja bolesnika u dobi ≥ 65 godina i/ili sa statusom ASA-PS III-IV, osobito ako su male tjelesne težine (< 50 kg), kako bi se mogla donijeti odluka o individualiziranim prilagodbama doze za te bolesnike (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze ni za koji stupanj oštećenja funkcije bubrega (uključujući bolesnike s brzinom glomerularne filtracije [GFR] < 15 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizirajući enzim (karboksilesteraza-1 [CES-1]) za remimazolam pretežno se nalazi u jetri te na klirens remimazolama utječe povećanje stupnja oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim (5 i 6 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji) ili umjerenim (od 7 do 9 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji) oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (od 10 do 15 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji; podaci na temelju samo 3 ispitanika u kliničkim ispitivanjima), klinički učinci mogu biti izraženiji i trajati dulje nego u zdravih ispitanika. Nisu potrebne prilagodbe doze, ali potrebno je osobitu pažnju obratiti na

određivanje vremena primjene titracijskih doza, a remimazolam je potrebno pažljivo titrirati do učinka u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost remimazolama u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina nisu još utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Remimazolam je namijenjen za intravensku primjenu. Remimazolam se prije primjene mora rekonstituirati otopinom natrijevog klorida (0,9 %) za injekciju.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene i o primjeni s drugim tekućinama vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nestabilna mijastenija gravis.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiorespiratorne nuspojave

Zabilježene su kardiorespiratorne nuspojave kod primjene remimazolama, uključujući respiratornu depresiju, bradikardiju i hipotenziju. Primjena remimazolama može biti povezana s prolaznim povećanjem srčane frekvencije (10 – 20 otkucaja u minuti) počevši već 30 sekundi nakon početka doziranja (što se podudara s vremenom maksimalne koncentracije remimazolama) prije nego što se povuče u roku od otprilike 30 minuta nakon dovršetka primjene. To se povećanje srčane frekvencije podudara sa sniženjem krvnog tlaka te to može utjecati na tumačenje korekcije QT intervala za srčanu frekvenciju kao malog produljenja QTcF intervala u prvih nekoliko minuta nakon doziranja. Posebna pažnja potrebna je kod starijih bolesnika (≥ 65 godina), bolesnika s oštećenom respiratornom i/ili srčanom funkcijom ili bolesnika s lošijim općim zdravstvenim statusom (vidjeti dio 4.2).

Istodobna uporaba opioda

Istodobna primjena remimazolama i opioda može rezultirati dubokom sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. U bolesnika koji dugotrajnije primjenjuju opioid savjetuje se oprez te se ne smije pretpostaviti da će ti učinci biti umanjeni (vidjeti dio 4.5).

Istodobna upotreba alkohola / depresora središnjeg živčanog sustava

Treba izbjegavati istodobnu primjenu remimazolama s alkoholom ili/i depresorima središnjeg živčanog sustava. Treba izbjegavati unos alkohola 24 sata prije primjene remimazolama. Pri takvoj istodobnoj primjeni postoji mogućnost povećanja kliničkih učinaka remimazolama, što može uključivati tešku sedaciju ili klinički relevantnu respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.5).

Kronična primjena depresora središnjeg živčanog sustava

Bolesnici koji primaju kroničnu terapiju benzodiazepina (npr. za nesanicu ili anksiozne poremećaje) mogu razviti toleranciju na sedativne učinke remimazolama. Stoga će možda biti potrebna veća kumulativna doza remimazolama da bi se postigla željena razina sedacije. Preporučuje se slijediti režim titracije naveden u dijelu 4.2 i titrirati na višu dozu na temelju sedacijskog odgovora bolesnika, sve dok se ne postigne željena dubina sedacije (vidjeti dio 4.5).

Praćenje

Remimazolam smiju davati samo zdravstveni radnici s iskustvom u sedaciji koji nisu uključeni u provođenje postupka, u okruženju potpuno opremljenom za praćenje i potporu respiratorne i kardiovaskularne funkcije. Osoblje koje daje lijek mora biti odgovarajuće osposobljeno za prepoznavanje i zbrinjavanje očekivanih nuspojava, uključujući respiratornu i srčanu reanimaciju (vidjeti dio 4.2). Bolesnike treba pomno pratiti tijekom postupka i nakon njega radi utvrđivanja znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. Liječnik također mora biti upoznat s tipičnim vremenom koje je potrebno da se bolesnici oporave od učinaka remimazolama i istodobno primijenjenih opioida korištenih u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1), ali i da se to može razlikovati u pojedinim bolesnika. Bolesnike treba pomno pratiti dok zdravstveni radnik ne procijeni da su se dovoljno oporavili.

Amnezija

Remimazolam može prouzročiti anterogradnu amneziju. Ako je amnezija produljena, može predstavljati probleme ambulantnim bolesnicima kojima je predviđeno otpuštanje nakon intervencije. Nakon primanja remimazolama, liječnik mora pregledati bolesnike te ih otpustiti iz bolnice ili ordinacije isključivo uz odgovarajuće savjete i potporu.

Oštećenje funkcije jetre

Klinički učinci mogu biti izraženiji i trajati dulje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre zbog smanjenog klirensa (vidjeti dio 5.2). Posebna pažnja potrebna je za određivanje vremena primjene titracijskih doza (vidjeti dio 4.2). Ti bolesnici mogu biti podložniji respiratornoj depresiji (vidjeti dio 4.8).

Mijastenija gravis

Potreban je osobit oprez pri primjeni remimazolama u bolesnika s mijastenijom gravis (vidjeti dio 4.3).

Zlouporaba lijeka i fizička ovisnost

Remimazolam ima potencijal za induciranje zlouporabe i ovisnosti. To treba uzeti u obzir pri propisivanju ili primjeni remimazolama ako postoji zabrinutost zbog povećanog rizika od pogrešne primjene ili zlouporabe.

Pomoćne tvari

Dekstran

Jedna bočica lijeka sadrži 79,13 mg dekstrana 40 za injekciju. Dekstrani u nekih bolesnika mogu izazvati anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije lijekova

Remimazolam metabolizira CES, tip 1A. Nije provedeno ispitivanje interakcija lijekova *in vivo*. *In vitro* podaci sažeti su u dijelu 5.2.

Farmakodinamičke interakcije lijekova

Povećana sedacija s depresorima središnjeg živčanog sustava i opioidima

Istodobna primjena remimazolama s opioidima i depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, vjerojatno će rezultirati pojačanom sedacijom i kardiorespiratornom depresijom. Primjeri obuhvaćaju derivate opijata (koji se upotrebljavaju kao analgetici, antitusici ili nadomjesna terapija),

antipsihotike, druge benzodiazepine (koji se primjenjuju kao anksiolitici ili hipnotici), barbiturate, propofol, ketamin, etomidat; sedativne antidepressive, H1-antihistaminike starije generacije i antihipertenzivne lijekove centralnog djelovanja.

Istodobna primjena remimazolama i opioida može rezultirati dubokom sedacijom i respiratornom depresijom. Bolesnike treba nadzirati radi respiratorne depresije i dubine sedacije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Treba izbjegavati unos alkohola 24 sata prije primjene remimazolama jer može znatno pojačati sedativni učinak remimazolama (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni remimazolama u trudnica ili je njihova količina ograničena (manje od 300 ishoda trudnoće).

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Byfavo tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se remimazolam i njegov glavni metabolit (CNS7054) u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se remimazolam i CNS7054 izlučuju u mlijeko (za više pojedinosti vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad i stoga treba izbjegavati primjenu remimazolama u dojilja. Ako postoji potreba za primjenom remimazolama, savjetuje se prekid dojenja na 24 sata nakon primjene.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima remimazolama na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinka na parenje ili plodnost kod primjene remimazolama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Remimazolam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prije primanja remimazolama bolesnika treba upozoriti da ne vozi vozilo ni ne upravlja strojem dok se potpuno ne oporavi. Liječnik mora odlučiti kada se bolesniku može dopustiti da ide kući ili nastavi s uobičajenim aktivnostima, temeljeći svoju odluku na podacima o oporavku iz ključnih kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se da se bolesniku pruže odgovarajući savjeti i potpora pri povratku kući nakon otpuštanja (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika koji intravenski primaju remimazolam jesu hipotenzija (37,2 %), respiratorna depresija (13,1 %) i bradikardija (6,8 %). Moraju se poduzeti sigurnosne mjere opreza kako bi se pazilo na pojavu tih nuspojava u kliničkoj praksi (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s intravenskom primjenom remimazolama zabilježene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u proceduralnoj sedaciji i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici 2. u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. U okviru svake skupine

učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom smanjenja ozbiljnosti. Skupine učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Tablični popis nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava često često manje često	glavobolja omaglica somnia
Srčani poremećaji često	bradikardija ^{1*}
Krvožilni poremećaji vrlo često	hipotenzija ^{2*}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja vrlo često manje često	respiratorna depresija ^{3*} štucanje
Poremećaji probavnog sustava često često	mučnina povraćanje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene manje često manje često	zimica osjećaj hladnoće

¹ Bradikardija obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: bradikardija, sinusna bradikardija i smanjena srčana frekvencija.

² Hipotenzija obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: hipotenzija, dijastolička hipotenzija, sniženi krvni tlak, sniženi sistolički krvni tlak i sniženi dijastolički krvni tlak.

³ Respiratorna depresija obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: hipoksija, smanjena frekvencija disanja, respiratorna acidoza, bradipneja, dispneja, smanjena zasićenost kisikom, abnormalni zvukovi disanja, hipopneja, respiratorna depresija i respiratorni distres.

* Vidjeti Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene nuspojave hipotenzija, respiratorna depresija i bradikardija medicinski su pojmovi koji obuhvaćaju skup događaja (vidjeti bilješke 1 – 3 ispod tablice 2.); incidencija onih prijavljenih u najmanje 1 % bolesnika koji su primali remimazolam prikazana je po stupnju težine u tablici 3. u nastavku:

Tablica 3. Odabrane nuspojave

Nuspojava Izraz za prijavljeni događaj	Blaga	Umjerena	Teška
bradikardija			
bradikardija	6,0 %	0,1 %	0,4 %
hipotenzija			
hipotenzija	30,1 %	1,1 %	0,1 %
dijastolička hipotenzija	8,7 %	0	0
respiratorna depresija			
hipoksija	8,0 %	0,9 %	0,3 %
smanjena frekvencija disanja	1,5 %	0,4 %	0

Druge posebne populacije

Starije osobe i/ili bolesnici sa statusom ASA-PS III-IV

U kontroliranim ispitivanjima proceduralne sedacije, bolesnici u dobi ≥ 65 godina imali su veću učestalost događaja razvrstanih pod pojmovima hipotenzija (47,0 % naspram 33,3 %) i respiratorna depresija (22,8 % naspram 9,0 %) u odnosu na bolesnike mlađe od 65 godina. U bolesnika sa statusom ASA-PS III-IV također su zabilježene veće učestalosti hipotenzije (43,6 % naspram 35,6 %) i respiratorne depresije (17,6 % naspram 11,8 %) u odnosu na bolesnike sa statusom ASA-PS I-II. Starija dob i viši status ASA-PS nisu bili povezani s većom učestalošću bradikardije. Također vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Respiratorna depresija (hipoksija / smanjena zasićenost kisikom) zabilježena je u 2 od 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te u 1 od 3 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre koji su bili uključeni u posebno ispitivanje kojim se procjenjivala primjena remimazolama kod oštećene funkcije jetre. Također vidjeti dio 4.2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava, **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Očekuje se da će simptomi predoziranja remimazolamom biti proširenje njegova farmakološkog djelovanja i mogu se očitovati kao jedan ili više sljedećih znakova i simptoma: omaglica, konfuzija, omamljenost, zamućen vid ili nistagmus, agitacija, slabost, hipotenzija, bradikardija, respiratorna depresija i koma.

Liječenje predoziranja

Potrebno je nadzirati vitalne znakove bolesnika i uvesti mjere potpore u skladu s kliničkim stanjem bolesnika, uključujući osiguravanje prohodnosti dišnih putova, osiguravanje odgovarajuće ventilacije i uspostavljanje odgovarajućeg intravenskog pristupa. Posebice, bolesnicima može biti potrebno simptomatsko liječenje učinaka na kardiorespiratorni ili središnji živčani sustav.

Flumazenil, specifični antagonist receptora benzodiazepina, indiciran je za potpuno ili djelomično poništavanje sedativnih učinaka benzodiazepina te se može primjenjivati u situacijama kada je potvrđeno predoziranje remimazolamom ili za to postoji sumnja.

Flumazenil je namijenjen kao adjuvantna terapija, a ne kao zamjena za pravilno liječenje predoziranja benzodiazepinom. Flumazenil će samo poništiti učinke izazvane benzodiazepinom, ali neće poništiti učinke drugih istodobno primijenjenih lijekova, npr. učinke opioida.

Bolesnike liječene flumazenilom potrebno je nadzirati zbog ponovne sedacije, respiratorne depresije i ostalih rezidualnih benzodiazepinskih učinaka tijekom odgovarajućeg razdoblja nakon liječenja.

Međutim, budući da je poluvijek eliminacije flumazenila približno jednak kao i za remimazolam, rizik od ponovne sedacije nakon primjene flumazenila je nizak.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, hipnotici i sedativi, ATK oznaka: N05CD14.

Mehanizam djelovanja

Remimazolam je benzodiazepinski sedativ ultrakratkog djelovanja. Učinci remimazolama na središnji živčani sustav ovise o dozi koja se daje intravenski i o prisutnosti ili odsutnosti drugih lijekova. Remimazolam se vezuje na benzodiazepinska mjesta na receptoru gama aminomaslačne kiseline tipa A [GABA_A] s velikim afinitetom, dok njegov metabolit u obliku karboksilatne kiseline (CNS7054) ima približno 300 puta manji afinitet za te receptore. Remimazolam ne pokazuje jasnu selektivnost između podtipova GABA_A receptora.

Farmakodinamički učinci

Primarni farmakodinamički učinak remimazolama je sedacija.

Sedacija je zabilježena počevši od jedne bolus doze od 0,05 do 0,075 mg/kg u zdravih mladih odraslih osoba, s nastupom od 1 do 2 minute nakon doziranja. Indukcija blage do umjerene sedacije povezana je s razinom u plazmi od približno 0,2 µg/ml. Gubitak svijesti uočava se pri dozama od 0,1 mg/kg (starije osobe) ili 0,2 mg/kg (zdrave mlade odrasle osobe), a povezan je s koncentracijom u plazmi od približno 0,65 µg/ml. Dubina, trajanje i oporavak od sedacije ovise o dozi. Vrijeme do postizanja potpune budnosti bilo je 10 minuta za dozu od 0,075 mg/kg remimazolama.

Remimazolam može prouzročiti anterogradnu amneziju nakon primjene, što bolesnicima onemogućuje sjećanje na događaje tijekom postupka. Podaci iz upitnika Brice za 743 bolesnika liječena remimazolamom, procijenjeni 10 minuta nakon što je bolesnik povratio potpunu budnost i jedan dan nakon postupka, pokazuju da se 76 % bolesnika nije sjećalo postupka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost remimazolama temeljila se na dvama ključnim ispitivanjima CNS7056-006 i CNS7056-008 u odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 95 godina) sa statusom ASA-PS I-III kojima je bila predviđena kolonoskopija odnosno bronhoskopija. Baza podataka o sigurnosti remimazolama dodatno je obuhvatila posebno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa statusom ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 i CNS7056-008 dva su dvostruko slijepa, randomizirana, aktivno i placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 u odraslih bolesnika podvrgnutih kolonoskopiji i bronhoskopiji. Svi su bolesnici primali fentanil za analgeziju prije i tijekom postupka (50 ili 75 µg ili smanjenu dozu za starije/oslabljene bolesnike te dodatne doze od 25 µg u razmaku od najmanje 5 minuta, prema potrebi, ali ne više od 200 µg). Bolesnici su randomizirani na remimazolam, midazolam doziran u skladu s lokalno odobrenim doziranjem u SAD-u ili na placebo s midazolamom kao *rescue* terapijom, doziranim prema nahođenju istraživača.

Skupine s primijenjenim remimazolamom i placebom bile su dvostruko slijepe, dok je skupina s midazolamom bila otvorenog tipa zbog različitog režima doziranja za midazolam. Nakon prethodne primjene fentanila kako bi se osigurala analgezija, bolesnici su primali početnu dozu od 5,0 mg (2 ml) remimazolama ili odgovarajućeg placeba tijekom 1 minute ili 1,75 mg midazolama tijekom 2 minute (ili 1,0 mg midazolama za bolesnike u dobi od ≥ 60 godina ili oslabljene ili kronično bolesne osobe). Za skupine s remimazolamom i placebom dopuštene su dodatne doze od 2,5 mg (1 ml) u razmaku od najmanje 2 minute dok se ne postigne odgovarajuća sedacija i po potrebi za održavanje sedacije. Za midazolam je dopušteno da se dodatnim dozama od 1,0 mg tijekom 2 minute, s razmakom od 2 minute između doza (ili 0,5 mg za bolesnike u dobi od ≥ 60 godina ili oslabljene ili kronične bolesnike) postigne i održi odgovarajuća sedacija.

Broj dodatnih doza i ukupnih doza remimazolama, *rescue* midazolama i fentanila prikazan je u tablici 4.

Tablica 4. Broj dodatnih doza i ukupnih doza remimazolama, *rescue* midazolama i fentanila u kliničkim ispitivanjima u fazi 3 s intravenskom primjenom remimazolama (skupina za ocjenu sigurnosti)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Parametar (srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija)	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (<i>rescue</i> midazolam) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (<i>rescue</i> midazolam) (N = 59)
Broj dodatnih doza ispitivanog lijeka	2,2 $\pm$ 1,6	3,0 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 2,0	2,8 $\pm$ 1,6	4,1 $\pm$ 0,8
Ukupne doze ispitivanog lijeka [u mg]	10,5 $\pm$ 4,0	3,9 $\pm$ 1,4	0	11,5 $\pm$ 5,1	3,2 $\pm$ 1,5	0
Ukupne doze <i>rescue</i> midazolama [u mg]	0,3 $\pm$ 2,1	3,2 $\pm$ 4,0	6,8 $\pm$ 4,2	1,3 $\pm$ 3,5	2,6 $\pm$ 3,0	5,9 $\pm$ 3,7
Ukupne doze fentanila [u μ g]	88,9 $\pm$ 21,7	106,9 $\pm$ 32,7	121,3 $\pm$ 34,4	81,9 $\pm$ 54,3	107,0 $\pm$ 60,6	119,9 $\pm$ 80

Skupinu za ocjenu sigurnosti čine svi randomizirani bolesnici koji primaju bilo koju količinu ispitivanog lijeka.

Primarna mjera ishoda, uspjeh postupka definirana je kao zadovoljavanje svega navedenog:

- završetak postupka kolonoskopije/bronhoskopije; TE TAKOĐER
- izostanak potrebe za primjenom *rescue* sedativnog lijeka; TE TAKOĐER
- izostanak potrebe za više od 5 doza ispitivanog lijeka u okviru bilo kojeg 15-minutnog terapijskog prozora (za midazolam: izostanak potrebe za više od 3 doze u okviru bilo kojeg 12-minutnog terapijskog prozora).

Statistički značajne veće stope uspješnosti zabilježene su za razliku između remimazolama i placeba ($p < 0,0001$; tablica 5. i tablica 6.). Usporedbe između remimazolama i midazolama opisne su i ispitivanje značajnosti nije provedeno. U posebnom ispitivanju sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa statusom ASA-PS III/IV, CNS7056-015, zabilježeni su slični rezultati, stopa uspješnosti postupka bila je 27/32 (84,4 %) za remimazolam i 0 % za placebo.

Tablica 5. Stope uspješnosti postupka u kliničkim ispitivanjima faze 3 s intravenskom primjenom remimazolama za trajanje postupka od < 30 minuta (skup bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
Skupina liječenja	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (<i>rescue</i> midazolam) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (<i>rescue</i> midazolam) (N = 58)
Uspjeh postupka [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Neuspjeh postupka [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
primijenjeni <i>rescue</i> sedativni lijek [N]	9	63	55	38	37	53
previše doza u vremenu [N]	17	55	42	10	10	10
postupak nije dovršen [N]	7	2	1	9	5	3

Analiza skupa bolesnika predviđenih za liječenje obuhvaća sve bolesnike koji su randomizirani.

Tablica 6. Stope uspješnosti postupka u kliničkim ispitivanjima faze 3 s intravenskom primjenom remimazolama za trajanje postupka od ≥ 30 minuta (skup bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
Skupina liječenja	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (<i>rescue</i> midazolam) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (<i>rescue</i> midazolam) (N = 5)
Uspjeh postupka [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Neuspjeh postupka [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
primijenjeni <i>rescue</i> sedativni lijek [N]	1	3	2	11	2	4
previše doza u vremenu [N]	1	1	2	4	0	0
postupak nije dovršen [N]	0	0	0	0	0	0

Analiza skupa bolesnika predviđenih za liječenje obuhvaća sve bolesnike koji su randomizirani.

Profil nastupa i oporavka od remimazolama karakteriziran je vremenom do događaja kao sekundarnim mjerama ishoda koje su procijenjene u dva ispitivanja faze 3, CNS7056-006 i CNS7056-008. Vrijeme do početka postupka bilo je kraće ($p < 0,01$) u skupini koja je primala remimazolam u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (*rescue* midazolam) (tablica 7.). Vrijeme do oporavka prikazano je prema trajanju postupka (tablice 8. i 9.).

Tablica 7. Vrijeme do početka postupka u kliničkim ispitivanjima faze 3 s intravenskom primjenom remimazolama (skup bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
Skupina liječenja	Remimazolam	Midazolam	Placebo (<i>rescue</i> midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (<i>rescue</i> midazolam)
Broj bolesnika u analizi	296	102	60	300	68	60
Medijan (95 % CI)	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)
Minimalno, maksimalno	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Analiza skupa bolesnika predviđenih za liječenje obuhvaća sve bolesnike koji su randomizirani.

Tablica 8. Vrijeme do oporavka u kliničkim ispitivanjima faze 3 s intravenskom primjenom remimazolama za trajanje postupka od < 30 minuta (skup bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
Skupina liječenja	Remimazolam	Midazolam	Placebo (<i>rescue</i> midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (<i>rescue</i> midazolam)
Vrijeme do postizanja potpune budnosti ¹ od posljednje doze (u minutama)						
Broj bolesnika u analizi	284	97	57	268	63	54
Medijan (95 % CI)	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)
Minimalno, maksimalno	3; 51	5; 68	9; 81	1; 92	2; 78	5; 119
Vrijeme do spremnosti za otpuštanje ² od posljednje doze (u minutama)						
Broj bolesnika u analizi	294	98	58	260	62	53
Medijan (95 % CI)	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)
Minimalno, maksimalno	19; 92	17; 98	33; 122	15; 285	27; 761	40; 178
Vrijeme do vraćanja u normalno stanje ³ od posljednje doze (u satima)						
Broj bolesnika u analizi	292	95	54	230	56	46
Medijan (95 % CI)	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)
Minimalno, maksimalno	0; 77	1; 34	1; 23	0; 46	1; 35	2; 30

Napomena¹: Povrat potpune budnosti definira se kao vrijeme do prvog od tri uzastopno izmjerenih 5 bodova na MOAA/S ljestvici (modificirana ljestvica promatračeve ocjene budnosti/sedacije) nakon posljednje doze ispitivanog lijeka ili *rescue* lijeka.

Napomena²: Vrijeme do spremnosti za otpuštanje utvrđeno je testom hodanja.

Napomena³: Datum i vrijeme „vraćanja u normalno stanje” prema subjektivnom mišljenju bolesnika zabilježile su u telefonskom razgovoru medicinske sestre 4. dan (+3/-1 dana) nakon postupka.

Analiza skupa bolesnika predviđenih za liječenje obuhvaća sve bolesnike koji su randomizirani.

Tablica 9. Vrijeme do oporavka u kliničkim ispitivanjima faze 3 s intravenskom primjenom remimazolama za trajanje postupka od ≥ 30 minuta (skup bolesnika predviđenih za liječenje)

Ispitivanje	CNS7056-006			CNS7056-008		
Skupina liječenja	Remimazolam	Midazolam	Placebo (<i>rescue</i> midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (<i>rescue</i> midazolam)
Vrijeme do postizanja potpune budnosti ¹ od posljednje doze (u minutama)						
Broj bolesnika u analizi	1	3	2	30	4	5
Medijan (95 % CI)	6,0 (N/P)	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)
Minimalno, maksimalno	6; 6	25; 28	21; 24	4; 114	16; 42	22; 123
Vrijeme do spremnosti za otpuštanje ² od posljednje doze (u minutama)						
Broj bolesnika u analizi	1	3	2	29	4	5
Medijan (95 % CI)	58,0 (N/P)	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)
Minimalno, maksimalno	58; 58	58; 74	52; 68	26; 165	38; 98	73; 157
Vrijeme do vraćanja u normalno stanje ³ od posljednje doze (u satima)						
Broj bolesnika u analizi	1	3	2	19	4	3
Medijan (95 % CI)	3,3 (N/P)	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)
Minimalno, maksimalno	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Napomena¹: Povrat potpune pozornosti definira se kao vrijeme do prvog od tri uzastopno izmjerenih 5 bodova na MOAA/S ljestvici (modificirana ljestvica promatračeve ocjene budnosti/sedacije) nakon posljednje doze ispitivanog lijeka ili *rescue* lijeka.

Napomena²: Vrijeme do spremnosti za otpuštanje utvrđeno je testom hodanja.

Napomena³: Datum i vrijeme „vraćanja u normalno stanje” prema subjektivnom mišljenju bolesnika zabilježile su u telefonskom razgovoru medicinske sestre 4. dan (+3/-1 dana) nakon postupka.

Analiza skupa bolesnika predviđenih za liječenje obuhvaća sve bolesnike koji su randomizirani.

N/P: nije primjenjivo

Klinička sigurnost

U postupcima kraćima od 30 minuta, incidencija nuspojava nastalih primjenom lijeka bila je 80,9 %, 90,8 % i 82,3 % redom u skupini koja je primala remimazolam, midazolam i placebo. U postupcima od 30 minuta ili duljim, incidencija nuspojava nastalih primjenom lijeka bila je 87,1 % u skupini koja je primala remimazolam, a 100 % u skupinama koje su primala midazolam i placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Byfavo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za indicaciju sedacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Remimazolam se primjenjuje intravenski.

Distribucija

Remimazolam ima srednju vrijednost poluvijeka distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od 0,5 do 2 minute. Volumen njegove distribucije (V_z) je 0,9 l/kg. Remimazolam i njegov glavni metabolit (CNS7054) pokazuju umjereno (~90 %) vezivanje na proteine plazme, pretežno albumin.

Biotransformacija

Remimazolam je esterski lijek koji se s pomoću enzima CES-1, koji se uglavnom nalazi u jetri, brzo pretvara u farmakološki neaktivni metabolit u obliku karboksilatne kiseline (CNS7054).

Glavni put metabolizma remimazolama jest putem konverzije u CNS7054, koji se zatim u maloj mjeri dalje metabolizira hidrosilacijom i glukuronidacijom. Konverzija u CNS7054 posredovana je karboksilesterazama jetre (prvenstveno tipa 1A), bez značajnog doprinosa enzima citokroma P450. *In vitro* ispitivanjima nisu pronađeni dokazi da remimazolam ili CNS7054 inhibiraju izoenzime citokroma P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 ni CYP2C8. Ne postoji indukcija glavnih inducibilnih izoenzima P450 1A2, 2B6 i 3A4 u čovjeka. *In vitro* ispitivanjima nije pokazan klinički značajan utjecaj CES inhibitora i supstrata na metabolizam remimazolama. Remimazolam nije bio relevantan supstrat panela ljudskih transportera lijekova (OATP1B1, OATP1B3, BCRP i MDR1 (= P-glikoprotein)). Isto vrijedi i za CNS7054, ispitivan na MRP2-4. Suprotno tome, utvrđeno je da je CNS7054 supstrat MDR1 i BCRP. Nije primijećena nikakva ili nikakva relevantna inhibicija ljudskih transportera lijekova, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ili MDR1, s remimazolamom ili CNS7054.

Eliminacija

Remimazolam ima srednju vrijednost poluvijeka eliminacije ($t_{1/2\beta}$) od 7 do 11 minuta. Klirens je visok (68 ± 12 l/h) i nije povezan s tjelesnom težinom. U zdravih ispitanika najmanje 80 % doze remimazolama izlučuje se urinom u obliku CNS7054 u roku od 24 sata. U urinu se otkrivaju samo tragovi (< 0,1 %) nepromijenjenog remimazolama.

Linearnost

Doza remimazolama naspram maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) i ukupne izloženosti ($AUC_{0-\infty}$) ukazivala je na njihov proporcionalni odnos s dozom u ljudi dobrovoljaca, za raspon doza od 0,01 – 0,5 mg/kg.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema značajnog utjecaja dobi na farmakokinetiku remimazolama primijenjenog za proceduralnu sedaciju (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika remimazolama nije promijenjena u bolesnika s blagim do završnim stadijem bubrežne bolesti koji ne zahtijevaju dijalizu (uključujući bolesnike s $GFR < 15$ ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre rezultiralo je smanjenim klirensom i stoga produljenim oporavkom od sedacije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti i genotoksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza. Sljedeća nuspojava nije uočena u kliničkim ispitivanjima, ali je zabilježena u životinja kojima je infuzijom dana dozna otopina koncentracije sličnoj onoj koja se primjenjuje u kliničkoj praksi: Primarne lezije zbog mehaničke iritacije stijenke žile tijekom postupka uboda mogu se pogoršati koncentracijom remimazolama većom od 1 do 2 mg/ml (infuzija) ili većom od 5 mg/ml tijekom primjene bolusa.

Reprodukcija i razvoj

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na razini maksimalne podnošljive doze nisu pokazala utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki niti na parametre reproduktivne funkcije. U ispitivanjima embriotoksičnosti u štakora i kunića, čak i pri najvišim razinama doza, koja su pokazale maternalnu toksičnost, primijećeni su samo marginalni embriotoksični učinci (smanjena težina fetusa i blago povećana incidencija ranih i ukupnih resorpcija). Remimazolam i njegov glavni metabolit izlučuju se u mlijeko štakora i kunića. Neaktivni glavni metabolit CNS7054 otkriven je u plazmi mladunčadi kunića koja siše, međutim nije poznato prenosi li se remimazolam mlijekom na to potomstvo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dekstran 40 za injekciju
laktoza hidrat
kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti između lijeka Byfavo i istodobno primijenjenih otopina mogu rezultirati precipitacijom/zamućenjem što može uzrokovati okluziju vaskularnog pristupnog mjesta. Byfavo je inkompatibilan s otopinom Ringerova laktata (također poznatom kao otopina natrijevog laktata (ili Hartmannova otopina)), otopinom Ringerovog acetata i otopinom Ringerovog bikarbonata za infuziju i drugim alkalnim otopinama jer je topljivost lijeka niska pri pH 4 ili višem.

Ovaj lijek se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne sprječava rizik od mikrobne kontaminacije, lijek je potrebno upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočice čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa 1 s čepom (brombutilna guma), zatvorena prstenom (aluminij) s plavim *flip-off* zatvaračem od polipropilena.

Veličina pakiranja: Pakiranje od 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Upute za uporabu

Byfavo se mora rekonstituirati u aseptičnim uvjetima prije primjene.

Byfavo je potrebno rekonstituirati dodavanjem 8,2 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna do blijedožuta i bez vidljivih čestica i sadrži 2,5 mg/ml remimazolama. Otopinu je potrebno baciti ako se primijete vidljive čestice ili promjena boje. Byfavo je namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Nakon otvaranja bočice sadržaj je potrebno odmah upotrijebiti (dio 6.3). Za upute o primjeni vidjeti dio 4.2.

Primjena s drugim tekućinama

Kada se Byfavo rekonstituira u natrijevom kloridu (0,9 %), pokazana je kompatibilnost:
s 5 %-tnom w/v intravenskom infuzijom glukoze,
s 20 %-tnom w/v otopinom glukoze za infuziju,
s 0,45 %-tnom w/v otopinom natrijevog klorida i 5 %-tnom w/v otopinom glukoze za infuziju,
s 0,9 %-tnom w/v intravenskom infuzijom natrijevog klorida,
s Ringerovom otopinom (natrijev klorid 8,6 g/l, kalijev klorid 0,3 g/l, kalcijev klorid dihidrat 0,33 g/l).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka
Tel. +800 4453 4453
E-pošta: info@paion.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1505/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2021

Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Byfavo 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži remimazolambesilat u količini koja odgovara 50 mg remimazolama.

Nakon rekonstitucije 1 ml koncentrata sadrži 5 mg remimazolama.

Potrebno je razrijediti kako bi se dostigla konačna koncentracija od 1 – 2 mg/ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 198 mg dekstrana 40 za injekciju.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju (prašak za koncentrat).

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Remimazolam 50 mg je indiciran u odraslih za intravensku indukciju i održavanje opće anestezije.

4.2 Doziranje i način primjene

Remimazolam smiju davati samo liječnici osposobljeni za anesteziju u bolnicama ili odgovarajuće opremljenim jedinicama za dnevnu terapiju.

Cirkulatorna i respiratorna funkcija moraju se neprestano nadzirati (npr. elektrokardiogram (EKG), pulsna oksimetrija) i sredstva za održavanje prohodnosti dišnih putova bolesnika, umjetna ventilacija i druga sredstva za reanimaciju moraju biti odmah dostupni u svakom trenutku (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Dozu lijeka Byfavo treba prilagoditi svakom pojedinom bolesniku na temelju odgovora bolesnika i korištene premedikacije.

Obično se u kombinaciji s lijekom Byfavo daju dodatni opioidni analgetici.

Indukcija anestezije

Brzinu infuzije remimazolama treba postaviti na 6 mg/min i mjeriti u odnosu na odgovor bolesnika dok klinički znaci ne pokažu nastup anestezije i, u slučajevima gdje je to potrebno, može se titrirati na višu dozu do najviše 12 mg/min.

Većini odraslih bolesnika obično je potrebno 10 – 40 mg lijeka Byfavo.

Održavanje anestezije

Anestezija se održava primjenom remimazolama kontinuiranom infuzijom.

Preporučena početna doza za održavanje anestezije je 1 mg/min remimazolama s rasponom od 0,1 – 2,5 mg/min na temelju kliničke prosudbe u svrhu održavanja zadovoljavajuće anestezije.

Za održavanje anestezije, tijekom stalne infuzije mogu se davati dodatni bolusi od 6 mg tijekom jedne minute, u skladu s kliničkim zahtjevima. Mogu se primijeniti najviše tri (3) bolusa unutar 60 minuta, u razmaku od ne manje od 5 minuta.

Pred kraj kirurškog zahvata (npr. 15 minuta prije završetka) doza remimazolama može se titrirati na nižu dozu kako bi se olakšao brži oporavak od anestetičkih učinaka.

Posebne populacije

Starije osobe, bolesnici s fizikalnim statusom prema Američkom društvu anesteziologa (ASA-PS) III-IV i bolesnici s tjelesnom težinom manjom od 50 kg

Stariji bolesnici i bolesnici sa statusom ASA-PS III-IV mogu biti osjetljiviji na učinke anestetika. Prije primjene remimazolama posebno je važno napraviti pažljivu procjenu cjelokupnog stanja bolesnika u dobi ≥ 65 godina i/ili sa statusom ASA-PS III-IV, osobito ako su male tjelesne težine (< 50 kg), kako bi se mogla donijeti odluka o individualiziranim prilagodbama doze za te bolesnike (vidjeti dio 4.4). Treba uzeti u obzir početnu dozu u nižem rasponu.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze ni za koji stupanj oštećenja funkcije bubrega (uključujući bolesnike s brzinom glomerularne filtracije [GFR] < 15 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizirajući enzim (karboksilesteraza-1 [CES-1]) za remimazolam pretežno se nalazi u jetri te na klirens remimazolama utječe povećanje stupnja oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim (5 i 6 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji) ili umjerenim (od 7 do 9 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji) oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (od 10 do 15 bodova prema Child-Pugh klasifikaciji; podaci na temelju samo 3 ispitanika u kliničkim ispitivanjima), klinički učinci mogu biti izraženiji i trajati dulje nego u zdravih ispitanika. Nisu potrebne prilagodbe doze, ali potrebno je osobitu pažnju obratiti na određivanje vremena primjene titracijskih doza, a remimazolam je potrebno pažljivo titrirati do učinka u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost remimazolama u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina nisu još utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Druge populacije

Sigurnost primjene i djelotvornost remimazolama u bolesnika koji se podvrgavaju intrakranijalnom kirurškom zahvatu i bolesnika s postojećim kognitivnim poremećajima još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Remimazolam je namijenjen za intravensku primjenu. Remimazolam se prije primjene mora rekonstituirati i razrijediti otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene i o primjeni s drugim tekućinama vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge benzodiazepine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Nestabilna mijastenija gravis.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiorespiratorne nuspojave

Zabilježene su kardiorespiratorne nuspojave kod primjene remimazolama, uključujući respiratornu depresiju, bradikardiju i hipotenziju. Primjena remimazolama može biti povezana s prolaznim povećanjem srčane frekvencije (10 – 20 otkucaja u minuti) počevši već 30 sekundi nakon početka doziranja. To se povećanje srčane frekvencije podudara sa sniženjem krvnog tlaka te to može utjecati na tumačenje korekcije QT intervala za srčanu frekvenciju kao malog produljenja QTcF intervala u prvih nekoliko minuta nakon doziranja.

Posebna pažnja potrebna je kod starijih bolesnika (≥ 65 godina), bolesnika s oštećenom respiratornom i/ili srčanom funkcijom ili bolesnika s lošijim općim zdravstvenim statusom (vidjeti dio 4.2).

Istodobna uporaba opioda

Istodobna primjena remimazolama i opioda može rezultirati respiratornom depresijom, komom i smrću. U bolesnika koji dugotrajnije primjenjuju opioid savjetuje se oprez te se ne smije pretpostaviti da će ti učinci biti umanjeni (vidjeti dio 4.5).

Istodobna upotreba alkohola / depresora središnjeg živčanog sustava

Treba izbjegavati istodobnu primjenu remimazolama s alkoholom ili/i depresorima središnjeg živčanog sustava. Treba izbjegavati unos alkohola 24 sata prije primjene remimazolama. Pri takvoj istodobnoj primjeni postoji mogućnost povećanja kliničkih učinaka remimazolama, što može uključivati respiratornu depresiju (vidjeti dio 4.5).

Kronična primjena depresora središnjeg živčanog sustava

Bolesnici koji primaju kroničnu terapiju benzodiazepina (npr. za nesanicu ili anksiozne poremećaje) mogu razviti toleranciju na sedativne/hipnotičke učinke remimazolama. Stoga će možda biti potrebna veća kumulativna doza remimazolama da bi se postigla željena razina anestezije. Sličan učinak može se zabilježiti i s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava. Preporučuje se slijediti režim titracije naveden u dijelu 4.2 i titrirati na višu dozu na temelju odgovora bolesnika, sve dok se ne postigne željena dubina anestezije (vidjeti dio 4.5).

Praćenje

Remimazolam smiju davati samo zdravstveni radnici osposobljeni za anesteziju u okruženju potpuno opremljenom za praćenje i potporu respiratorne i kardiovaskularne funkcije. Osoblje koje daje lijek mora biti odgovarajuće osposobljeno za prepoznavanje i zbrinjavanje očekivanih nuspojava, uključujući respiratornu i srčanu reanimaciju (vidjeti dio 4.2). Liječnik također mora biti upoznat s tipičnim vremenom koje je potrebno da se bolesnici oporave od učinaka remimazolama i istodobno primijenjenih opioda korištenih u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1), ali i da se to može razlikovati u pojedinim bolesnika. Bolesnike treba pomno pratiti dok zdravstveni radnik ne procijeni da su se dovoljno oporavili.

Amnezija

Remimazolam može prouzročiti anterogradnu amneziju. Ako je amnezija produljena, može predstavljati probleme ambulantnim bolesnicima kojima je predviđeno otpuštanje nakon intervencije. Nakon primanja remimazolama, liječnik mora pregledati bolesnike te ih otpustiti iz bolnice ili ordinacije isključivo uz odgovarajuće savjete i potporu.

Oštećenje funkcije jetre

Klinički učinci mogu biti izraženiji i trajati dulje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre zbog smanjenog klirensa (vidjeti dio 5.2). Ti bolesnici mogu biti podložniji respiratornoj depresiji (vidjeti dio 4.8).

Mijastenija gravis

Potreban je osobit oprez pri primjeni remimazolama u bolesnika s mijastenijom gravis (vidjeti dio 4.3).

Zlouporaba lijeka i fizička ovisnost

Remimazolam ima potencijal za induciranje zlouporabe i ovisnosti. To treba uzeti u obzir pri propisivanju ili primjeni remimazolama ako postoji zabrinutost zbog povećanog rizika od pogrešne primjene ili zlouporabe.

Delirij

Postoperativni delirij i povezani neuropsihijatrijski događaji javljaju se s prijavljenom stopom incidencije koja se kreće od 4 do 53,3 % u raznim objavljenim studijama sa sedativima i anestetičkim sredstvima korištenim za kirurške zahvate ili duboku sedaciju u intenzivnoj skrbi. Čimbenici rizika uključuju, između ostalog, stariju životnu dob, postojeće kognitivne poremećaje, duljinu i dubinu anestezije ili sedacije, više doze benzodiazepina s duljim učinkom, metaboličke poremećaje poput šećerne bolesti, poremećaja elektrolita, hipoksije, hiperkapnije, hipotenzije i infekcija. Premda nije jasno može li remimazolam sam prouzročiti rizik od postoperativnog delirija ili mu doprinijeti, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Ako se javi postoperativni delirij, pored odgovarajućeg liječenja samog delirija, treba na odgovarajući način liječiti sve čimbenike rizika za koje je to moguće. Bolesnike se ne smije otpustiti prije potpunog oporavka kognicije zbog mogućeg rizika od npr. nezgoda.

Paradoksalne reakcije

S benzodiazepinima su prijavljene paradoksalne reakcije poput agitacije, nenamjernih pokreta (uključujući tonično/klonične konvulzije i tremor mišića), hiperaktivnosti, neprijateljskog raspoloženja, reakcije bijesa, agresivnosti, paroksizmalnog uzbuđenja i napadanja. Vjerojatnost pojave ovih reakcija veća je u starijih bolesnika, pri višim dozama i/ili kada se injekcija brzo daje.

Produljeni učinak lijeka

U nekih bolesnika postoperativno je zabilježen produljeni učinak remimazolama (sedacija, vrijeme do orijentiranosti) nakon završetka primjene remimazolama. To se javilo češće u starijih bolesnika (≥ 65 godina), onih sa statusom ASA III-IV i onih koji primaju više doze remimazolama tijekom posljednjeg sata anestezije (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Jedna bočica lijeka od 50 mg sadrži 198 mg dekstrana 40 za injekciju. Dekstrani u nekih bolesnika mogu izazvati anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije lijekova

Remimazolam metabolizira CES, tip 1A. Nije provedeno ispitivanje interakcija lijekova *in vivo*. *In vitro* podaci sažeti su u dijelu 5.2.

Farmakodinamičke interakcije lijekova

Povećana sedacija s depresorima središnjeg živčanog sustava i opioidima

Istodobna primjena remimazolama s opioidima i depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol, vjerojatno će rezultirati pojačanom sedacijom i kardiorespiratornom depresijom. Primjeri obuhvaćaju derivate opijata (koji se upotrebljavaju kao analgetici, antitusici ili nadomjesna terapija), antipsihotike, druge benzodiazepine (koji se primjenjuju kao anksiolitici ili hipnotici), barbiturate, propofol, ketamin, etomidat, sedativne antidepressive, H1-antihistaminike starije generacije i antihipertenzivne lijekove centralnog djelovanja.

Istodobna primjena remimazolama i opioida može rezultirati dubokom sedacijom i respiratornom depresijom. Bolesnike treba nadzirati radi respiratorne depresije i dubine sedacije/anestezije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Treba izbjegavati unos alkohola 24 sata prije primjene remimazolama jer može znatno pojačati sedativni učinak remimazolama (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni remimazolama u trudnica ili je njihova količina ograničena (manje od 300 ishoda trudnoće).

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Byfavo tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se remimazolam i njegov glavni metabolit (CNS7054) u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se remimazolam i CNS7054 izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad i stoga treba izbjegavati primjenu remimazolama u dojilja. Ako postoji potreba za primjenom remimazolama, savjetuje se prekid dojenja na 24 sata nakon prestanka primjene.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima remimazolama na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nije bilo učinka na parenje ili plodnost kod primjene remimazolama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Remimazolam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prije primanja remimazolama bolesnika treba upozoriti da ne vozi vozilo ni ne upravlja strojem dok se potpuno ne oporavi. Liječnik mora odlučiti kada se bolesniku može dopustiti da ide kući ili nastavi s uobičajenim aktivnostima. Preporučuje se da se bolesniku pruže odgovarajući savjeti i potpora pri povratku kući nakon otpuštanja (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika koji intravenski primaju remimazolam za opću anesteziju jesu hipotenzija (51 %), mučnina (22,1 %), povraćanje (15,2 %) i bradikardija (12,8 %). Moraju se poduzeti sigurnosne mjere opreza kako bi se pazilo na pojavu hipotenzije i bradikardije u kliničkoj praksi (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s intravenskom primjenom remimazolama zabilježene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u općoj anesteziji navedene su u tablici 1. u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. U okviru svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom smanjenja ozbiljnosti. Skupine učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Tablični popis nuspojava

Poremećaji imunološkog sustava nepoznato	anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji često	agitacija
poremećaji živčanog sustava često	glavobolja omaglica
Srčani poremećaji vrlo često	bradikardija ^{1*}
Krvožilni poremećaji vrlo često	hipotenzija ^{2*}
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja često manje često	respiratorna depresija ^{3*} štucanje
Poremećaji probavnog sustava vrlo često vrlo često manje često	mučnina povraćanje glosoptoza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene često često manje često	zimica produljen učinak lijeka ^{4*} hipotermija

¹ Bradikardija obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: bradikardija, sinusna bradikardija i smanjena srčana frekvencija.

² Hipotenzija obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: hipotenzija, proceduralna hipotenzija, postproceduralna hipotenzija, sniženi krvni tlak, sniženi srednji arterijski tlak, ortostatska hipotenzija i ortostatska intolerancija.

³ Respiratorna depresija obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: hipoksija, smanjena frekvencija disanja, dispneja, smanjena zasićenost kisikom, hipopneja, respiratorna depresija i respiratorni poremećaj.

⁴ Produljeni učinak lijeka obuhvaća sljedeće utvrđene događaje: kasniji oporavak od anestezije, somnolencija i produljeni terapijski učinak lijeka.

* Vidjeti opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

Prijavljene nuspojave hipotenzija, respiratorna depresija i bradikardija medicinski su pojmovi koji obuhvaćaju skup događaja (vidjeti bilješke 1 – 3 ispod tablice 1.); incidencija onih prijavljenih u najmanje 1 % bolesnika koji su primali remimazolam prikazana je po stupnju težine u tablici 2. u nastavku:

Tablica 2. Odabrane nuspojave

Nuspojava Izraz za prijavljeni događaj	Blaga	Umjerena	Teška
bradikardija			
bradikardija	6,1 %	3,7 %	0,3 %
smanjena srčana frekvencija	1,2 %	0,6 %	0 %
hipotenzija			
sniženi krvni tlak	18 %	2,1 %	0 %
hipotenzija	14,8 %	9,7 %	0,6 %
sniženi srednji arterijski tlak	3 %	0,1 %	0 %
proceduralna hipotenzija	2,5 %	0,6 %	0 %
respiratorna depresija			
smanjena zasićenost kisikom	3,7 %	0,7 %	0,3 %
hipoksija	3 %	0,3 %	0 %

Druge posebne populacijeStarije osobe i/ili bolesnici sa statusom ASA-PS III-IV*Kardiorespiratorni događaji*

U kontroliranim ispitivanjima opće anestezije, bolesnici u dobi ≥ 65 godina imali su veću učestalost događaja razvrstanih pod pojmovima hipotenzija (64,2 % naspram 35,4 %), respiratorna depresija (11,6 % naspram 5,8 %) i bradikardija (19 % naspram 4,5 %) u odnosu na bolesnike mlađe od 65 godina. U bolesnika sa statusom ASA-PS III-IV također su zabilježene veće učestalosti hipotenzije (70,2 % naspram 32,6 %), respiratorne depresije (15,7 % naspram 2,4 %) i bradikardije (18,1 % naspram 6,9 %) u odnosu na bolesnike sa statusom ASA-PS I-II (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Produljena sedacija

U kontroliranim ispitivanjima opće anestezije, bolesnici u dobi ≥ 65 godina imali su veću učestalost događaja razvrstanih pod pojmom produljeni učinak lijeka (11 % naspram 2,3 %) u odnosu na bolesnike mlađe od 65 godina. U bolesnika sa statusom ASA-PS III-IV također su zabilježene veće učestalosti za produljeni učinak lijeka (12,7 % naspram 1,2 %) u odnosu na bolesnike sa statusom ASA-PS I-II (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Respiratorna depresija (hipoksija / smanjena zasićenost kisikom) zabilježena je u 2 od 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre te u 1 od 3 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre koji su bili uključeni u posebno kliničko ispitivanje kojim se procjenjivala primjena remimazolama kod oštećene funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava, **navedenog u Dodatku V**.

4.9 PredoziranjeSimptomi

Očekuje se da će simptomi predoziranja remimazolamom biti proširenje njegova farmakološkog djelovanja i mogu se očitovati kao jedan ili više sljedećih znakova: hipotenzija, bradikardija i respiratorna depresija.

Liječenje predoziranja

Potrebno je nadzirati vitalne znakove bolesnika i uvesti mjere potpore u skladu s kliničkim stanjem bolesnika, uključujući osiguravanje prohodnosti dišnih putova, osiguravanje odgovarajuće ventilacije i uspostavljanje odgovarajućeg intravenskog pristupa. Posebice, bolesnicima može biti potrebno simptomatsko liječenje učinaka na kardiorespiratorni ili središnji živčani sustav.

Flumazenil, specifični antagonist receptora benzodiazepina, indiciran je za potpuno ili djelomično poništavanje sedativnih učinaka benzodiazepina te se može primjenjivati u situacijama kada je potvrđeno predoziranje remimazolamom ili za to postoji sumnja.

Flumazenil je namijenjen kao adjuvantna terapija, a ne kao zamjena za pravilno liječenje predoziranja benzodiazepinom. Flumazenil će samo poništiti učinke izazvane benzodiazepinom, ali neće poništiti učinke drugih istodobno primijenjenih lijekova, npr. učinke opioida.

Bolesnike liječene flumazenilom potrebno je nadzirati zbog ponovne sedacije, respiratorne depresije i ostalih rezidualnih benzodiazepinskih učinaka tijekom odgovarajućeg razdoblja nakon liječenja.

Međutim, budući da je poluvijek eliminacije flumazenila približno jednak kao i za remimazolam, rizik od ponovne sedacije nakon primjene flumazenila je nizak.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, hipnotici i sedativi, ATK oznaka: N05CD14.

Mehanizam djelovanja

Remimazolam je benzodiazepinski sedativ/hipnotik ultrakratkog djelovanja. Učinci remimazolama na središnji živčani sustav ovise o dozi koja se daje intravenski i o prisutnosti ili odsutnosti drugih lijekova. Remimazolam se vezuje na benzodiazepinska mjesta na receptoru gama aminomaslačne kiseline tipa A [$GABA_A$] s velikim afinitetom, dok njegov metabolit u obliku karboksilatne kiseline (CNS7054) ima približno 300 puta manji afinitet za te receptore. Remimazolam ne pokazuje jasnu selektivnost između podtipova $GABA_A$ receptora.

Farmakodinamički učinci

Primarni farmakodinamički učinak remimazolama je sedacija i hipnoza.

Sedacija je zabilježena počevši od jedne bolus doze od 0,05 do 0,075 mg/kg u zdravih mladih odraslih osoba, s nastupom od 1 do 2 minute nakon doziranja. Indukcija blage do umjerene sedacije povezana je s razinom u plazmi od približno 0,2 µg/ml. Gubitak svijesti uočava se pri dozama od 0,1 mg/kg (starije osobe) ili 0,2 mg/kg (zdrave mlade odrasle osobe), a povezan je s koncentracijom u plazmi od približno 0,65 µg/ml. Tijekom održavanja anestezije, koncentracije remimazolama u plazmi obično su oko 1 µg/ml kada se istodobno primjenjivao remifentanil. Vrijeme do postizanja potpune budnosti bilo je 10 minuta za dozu od 0,075 mg/kg remimazolama.

Remimazolam može prouzročiti anterogradnu amneziju nakon primjene, što bolesnicima onemogućuje sjećanje na događaje tijekom postupka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost remimazolama temeljila se na dvama ključnim ispitivanjima CNS7056-022 i ONO-2745-05 u odraslih bolesnika (u dobi od 20 do 91 godine) sa statusom ASA-PS I-IV koji su se podvrgli mješovitim elektivnim kirurškim zahvatima. Baza podataka o remimazolamu dodatno je obuhvatila dodatna klinička ispitivanja kontrolirana propofolom kod kirurških zahvata na srcu (CNS7056-010 i CNS7056-011).

ONO-2745-05: Ovo je bilo multicentrično, randomizirano ispitivanje remimazolama faze IIb/III s paralelnim skupinama u usporedbi s propofolom u kirurških bolesnika s ocjenom statusa ASA klase I

ili II koji su se podvrgli općoj anesteziji, provedeno u Japanu. Remimazolam je primijenjen u dozi od 6 (n = 158) ili 12 mg/kg/h (n = 156) kontinuiranom intravenskom infuzijom do gubitka svijesti. Nakon gubitka svijesti, započeta je kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 1 mg/kg/h, nakon čega je brzina infuzije odgovarajuće podešena (najveća dozvoljena doza, 2 mg/kg/h) na temelju praćenja općeg stanja pojedinih ispitanika do završetka kirurškog zahvata.

CNS7056-022: Ovo je bilo potvrдно ispitivanje provedeno u Europi u svrhu utvrđivanja neinferiorne djelotvornosti i superiorne hemodinamičke stabilnosti remimazolama u usporedbi s propofolom za indukciju i održavanje opće anestezije tijekom elektivnog kirurškog zahvata u bolesnika s ocjenom statusa ASA klase III ili IV. Bolesnici su nasumično dodijeljeni u skupine kojima je primjenjivan remimazolam (n = 270) ili propofol (n = 95). Remimazolam je primjenjivan u dozi od 6 mg/min tijekom 3 min, a nakon toga u dozi od 2,5 mg/min tijekom 7 min i 1,5 mg/min tijekom dodatnih 10 min. Nakon toga je opća anestezija održavana brzinom infuzije od 1 mg/min s prilagodbama između 0,7 – 2,5 mg/min na temelju praćenja općeg stanja pojedinih ispitanika do završetka kirurškog zahvata.

Primarne mjere ishoda u ključnim kliničkim ispitivanjima definirane su kao:

- Postotak vremena održavanja opće anestezije s Narcotrend indeksom (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Funkcionalna sposobnost kao općeg anestetika procijenjena kombinacijom 3 varijable: „intraoperativno buđenje ili sjećanje“, „potreba za *rescue* sedacijom drugim sedativima“ i „pokret tijela“. (ONO-2745-05).

Primarna mjera ishoda dostignuta je u oba ispitivanja (vidjeti tablicu 3.). Sve doze remimazolama bile su neinferiorne u odnosu na propofol.

Tablica 3. Primarne mjere ishoda iz ključnih kliničkih ispitivanja

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Sposobnost kao općeg anestetika	-	-	100 %	100 %	100 %
Narcotrend indeks srednjeg vremena ≤ 60	95 %	99 %	-	-	-

Indukcijska doza 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) ili 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

U ispitivanju CNS7056-022, hemodinamička stabilnost procijenjena kao apsolutna ili relativna hipotenzija i uporaba vazopresora, bila je ključna sekundarna mjera ishoda. To je procijenjeno tijekom razdoblja prije početka kirurškog zahvata i sažeto je u tablici 4. Bolesnici koji su primali remimazolam imali su manje događaja srednjeg arterijskog tlaka (MAP) od 1 min ispod 65 mmHg i manje događaja doziranja vazopresora.

Tablica 4. Sekundarne mjere ishoda u ispitivanju faze 3 CNS7056-022

Mjera ishoda	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg u razdoblju od početka primjene IMP-a do 15 minuta nakon prve incizije kože tijekom 1 minute, broj događaja Srednja ± standardna devijacija CI 95 % Medijan (minimum, maksimum) Razlike srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata između lijekova (95 % CI)	6,62 ± 6,604 (5,83 to 7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,75 to 10,4) 6 (3, 11)
Primjena noradrenalina Bolusi ili infuzija ili kontinuirana infuzija noradrenalina tijekom 2 minute, broj događaja Srednja ± standardna devijacija CI 95 % Medijan (minimum, maksimum) Razlike srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata između lijekova (95 % CI)	14,06 ± 13,540 (12,4 to 15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9 to 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg I/ILI primjena noradrenalina Broj događaja Srednja ± standardna devijacija CI 95 % Medijan (minimum, maksimum) Razlike srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata između lijekova (95 % CI)	20,68 ± 16,444 (18,7 to 22,6) 21 (0, 68)	28,41 ± 17,468 (24,9 to 31,9) 30 (0, 75)

IMP = ispitivani lijek;

MAP = srednji arterijski tlak

Profil nastupa i oporavka od remimazolama karakteriziran je vremenom do događaja kao sekundarnim mjerama ishoda koje su procijenjene u ključnim kliničkim ispitivanjima. U svakom ispitivanju mjere ishoda vremena do oporavka bile su nešto dulje u skupinama kojima se primjenjivao remimazolam u odnosu na skupinu kojoj se primjenjivao propofol (tablica 5.).

Tablica 5. Mjere ishoda indukcije i oporavka u kliničkim ispitivanjima faze 3

Medijan vremena	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ⁶²	RMZ ¹²³	PROP
Mjere ishoda indukcije					
- Vrijeme do gubitka svijesti	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Bolesnici (n)	268	95	150	150	75
95 % CI	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	N/P	N/P	N/P
Minimalno; maksimalno	N/P	N/P	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Mjere ishoda oporavka					
- Vrijeme od prestanka primjene IMP-a [§] do					
- Ekstubacije	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Bolesnici (n)	263	95	150	150	75
95 % CI	11 – 13 min	10 – 12 min	N/P	N/P	N/P
Q1 ; Q3	8; 18 min	8; 15 min	N/P	N/P	N/P
Minimalno; maksimalno	N/P	N/P	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Buđenja [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Bolesnici (n)	257	95	150	150	75
95 % CI	13 – 17 min	10 – 13 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	N/P	N/P	N/P
Minimalno; maksimalno	N/P	N/P	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orijentacije ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Bolesnici (n)	262	95	149	149	75
95 % CI	47 – 61 min	27 – 33 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	N/P	N/P	N/P
Minimalno; maksimalno	N/P	N/P	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Modificiranog Aldrete rezultata ≥ 9	53 min	37 min			
Bolesnici (n)	260	94			
95 % CI	44 – 58 min	28 – 45 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
Minimalno; maksimalno	N/P	N/P			
- Otpusta iz operacione sale			25 min	25 min	16 min
Bolesnici (n)			150	150	75
95 % CI	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3			N/P	N/P	N/P
Minimalno; maksimalno			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Indukcijske doze remimazolama (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h ili (3) 12 mg/kg/h, (4) doza propofola iste jačine kao remimazolam

ONO-2745-05: otvaranje očiju; CNS7056-022: odgovor na usmenu naredbu (MOAA/S ≥ 4)

ONO-2745-05: navođenje datuma rođenja; CNS7056-022: orijentacija u odnosu na mjesto, vrijeme, situaciju i osobu

§ Ispitivani lijek

Klinička sigurnost

Incidencija štetnih događaja nastalih primjenom lijeka u ispitivanjima kontroliranim propofolom bila je 90,7 % u skupinama koje su primale nisku induksijsku dozu remimazolama, 83,7 % u skupinama koje su primale visoku induksijsku dozu remimazolama i 92,5 % u skupinama koje su primale propofol. Posebno je incidencija hemodinamičkih štetnih događaja bila niža za skupine koje su primale remimazolam u usporedbi sa skupinama koje su primale propofol (tablica 6.).

Tablica 6. Broj bolesnika sa štetnim događajima hemodinamičke nestabilnosti u ispitivanjima kontroliranim propofolom

Ukupni broj bolesnika	remimazolam N = 671	propofol N = 226
Broj bolesnika s događajima		
Hipotenzija (n/N %) [95 % CI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradikardija (n/N %) [95 % CI]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Byfavo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za indicaciju opće anestezije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Remimazolam se primjenjuje intravenski.

Distribucija

Remimazolam ima srednju vrijednost poluvijeka distribucije ($t_{1/2\alpha}$) od 0,5 do 2 minute. Volumen njegove distribucije (V_d) je 0,9 l/kg. Remimazolam i njegov glavni metabolit (CNS7054) pokazuju umjereno (~90 %) vezivanje na proteine plazme, pretežno albumin.

Biotransformacija

Remimazolam je esterski lijek koji se s pomoću enzima CES-1, koji se uglavnom nalazi u jetri, brzo pretvara u farmakološki neaktivni metabolit u obliku karboksilatne kiseline (CNS7054). Glavni put metabolizma remimazolama jest putem konverzije u CNS7054, koji se zatim u maloj mjeri dalje metabolizira hidroksilacijom i glukuronidacijom. Konverzija u CNS7054 posredovana je karboksilesterazama jetre (prvenstveno tipa 1A), bez značajnog doprinosa enzima citokroma P450. *In vitro* ispitivanjima nisu pronađeni dokazi da remimazolam ili CNS7054 inhibiraju izoenzime citokroma P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 ni CYP2C8. Ne postoji indukcija glavnih inducibilnih izoenzima P450 1A2, 2B6 i 3A4 u čovjeka. *In vitro* ispitivanjima nije pokazan klinički značajan utjecaj CES inhibitora i supstrata na metabolizam remimazolama. Remimazolam nije bio relevantan supstrat panela ljudskih transportera lijekova (OATP1B1, OATP1B3, BCRP i MDR1 (= P-glikoprotein)). Isto vrijedi i za CNS7054, ispitan na MRP2-4. Suprotno tome, utvrđeno je da je CNS7054 supstrat MDR1 i BCRP. Nije primijećena nikakva ili nikakva relevantna inhibicija ljudskih transportera lijekova, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ili MDR1, s remimazolamom ili CNS7054.

Eliminacija

Remimazolam ima srednju vrijednost poluvijeka eliminacije ($t_{1/2\beta}$) od 7 do 11 minuta. Simulirani kontekstno ovisni poluvijek nakon infuzije od 4 sata je $6,6 \pm 2,4$ minuta. Klirens je visok (68 ± 12 l/h) i nije povezan s tjelesnom težinom. U zdravih ispitanika najmanje 80 % doze remimazolama izlučuje

se urinom u obliku CNS7054 u roku od 24 sata. U urinu se otkrivaju samo tragovi ($< 0,1 \%$) nepromijenjenog remimazolama.

Linearnost

Doza remimazolama naspram maksimalne koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) i ukupne izloženosti ($AUC_{0-\infty}$) ukazivala je na njihov proporcionalni odnos s dozom u ljudi dobrovoljaca, za raspon doza od 0,01 – 0,5 mg/kg.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema značajnog utjecaja dobi na farmakokinetiku remimazolama (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika remimazolama nije promijenjena u bolesnika s blagim do završnim stadijem bubrežne bolesti koji ne zahtijevaju dijalizu (uključujući bolesnike s $GFR < 15$ ml/min) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre rezultiralo je smanjenim klirensom i stoga produljenim oporavkom od sedacije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti i genotoksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza. Sljedeća nuspojava nije uočena u kliničkim ispitivanjima, ali je zabilježena u životinja kojima je infuzijom dana dozna otopina koncentracija sličnih onima koje se primjenjuju u kliničkoj praksi: primarne lezije zbog mehaničke iritacije stijenke žile tijekom postupka uboda mogu se pogoršati koncentracijom remimazolama većom od 1 do 2 mg/ml (infuzija) ili većom od 5 mg/ml tijekom primjene bolusa.

Reprodukcija i razvoj

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na razini maksimalne podnošljive doze nisu pokazala utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki niti na parametre reproduktivne funkcije. U ispitivanjima embriotoksičnosti u štakora i kunića, čak i pri najvišim razinama doza, koja su pokazale maternalnu toksičnost, primijećeni su samo marginalni embriotoksični učinci (smanjena težina fetusa i blago povećana incidencija ranih i ukupnih resorpcija). Remimazolam i njegov glavni metabolit izlučuju se u mlijeko štakora, kunića i ovaca. Neaktivni glavni metabolit CNS7054 otkriven je u plazmi mladunčadi kunića koja siše. U janjadi koja siše, oralna primjena mlijeka s dodatkom remimazolama rezultirala je zanemarivom bioraspoloživošću.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dekstran 40 za injekciju

laktoza hidrat

kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti između lijeka Byfavo i istodobno primijenjenih otopina mogu rezultirati precipitacijom/zamućenjem što može uzrokovati okluziju vaskularnog pristupnog mjesta. Byfavo je inkompatibilan s otopinom Ringerova laktata (također poznatom kao otopina natrijevog laktata (ili Hartmannova otopina)), otopinom Ringerovog acetata i otopinom Ringerovog bikarbonata za infuziju i drugim alkalnim otopinama jer je topljivost lijeka niska pri pH 4 ili višem.

Ovaj lijek se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

4 godine

Stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne sprječava rizik od mikrobne kontaminacije, lijek je potrebno upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočice čuvajte u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa 1 s čepom (brombutilna guma), zatvorena prstenom (aluminij) sa zelenim *flip-off* zatvaračem od polipropilena.

Veličina pakiranja: Pakiranje od 10 bočica

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstitucija i razrjeđivanje lijeka trebaju se provoditi koristeći aseptične tehnike. Nakon otvaranja bočice sadržaj je potrebno odmah upotrijebiti (dio 6.3).

Upute za rekonstituciju

Byfavo je potrebno rekonstituirati dodavanjem 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju i lagano vrtjeti dok se prašak potpuno ne otopi. Rekonstituirani Byfavo bit će bistar i bezbojan do svjetložut. Otopinu je potrebno baciti ako se primijete vidljive čestice ili promjena boje.

Upute za razrjeđivanje

Za primjenu se rekonstituirana otopina mora dalje razrijediti. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine remimazolama mora se izvući iz bočice(a) i dodati u štrcaljku ili vrećicu za infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se dobila konačna koncentracija od 1 – 2 mg/ml remimazolama (tablica 7.).

Tablica 7. Upute za razrjeđivanje

Rekonstituirana otopina	Konačna koncentracija 2 mg/ml	Konačna koncentracija 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstituirano s 10 ml)	Razrijedite 10 ml rekonstituirane otopine s 15 ml otopine natrijevog klorida (0,9 %) za injekciju	Razrijedite 10 ml rekonstituirane otopine s 40 ml otopine natrijevog klorida (0,9 %) za injekciju

Za upute o primjeni vidjeti dio 4.2.

Primjena s drugim tekućinama

Kada se Byfavo rekonstituirati i razrjeđuje za primjenu u natrijevom kloridu (0,9 %) kao što je prethodno opisano, pokazana je kompatibilnost:
s 5 %-tnom w/v intravenskom infuzijom glukoze,
s 20 %-tnom w/v otopinom glukoze za infuziju,
s 0,45 %-tnom w/v otopinom natrijevog klorida i 5 %-tnom w/v otopinom glukoze za infuziju,
s 0,9 %-tnom w/v intravenskom infuzijom natrijevog klorida,
s Ringerovom otopinom (natrijev klorid 8,6 g/l, kalijev klorid 0.3 g/l, kalcijev klorid dihidrat 0,33 g/l).

Ovaj lijek se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju s drugim lijekovima osim tekućina navedenih u ovom dijelu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka
Tel. +800 4453 4453
E-pošta: info@paion.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1505/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. studenog 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja, usklađeno s međunarodnim datumom rođenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Byfavo 20 mg prašak za otopinu za injekciju
remimazolam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži remimazolambesilat u količini koja odgovara 20 mg remimazolama.
Koncentracija nakon rekonstitucije: 2,5 mg/ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dekstran 40 za injekciju, laktoza hidrat, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitati uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice držite u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1505/001 pakiranje od 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Staklena bočica od 12 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Byfavo 20 mg prašak za otopinu za injekciju
remimazolam
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Nakon rekonstitucije: 2,5 mg/ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Byfavo 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju
remimazolam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži remimazolambesilat u količini koja odgovara 50 mg remimazolama.
Koncentracija nakon rekonstitucije (5 mg/ml)
Koncentracija nakon razrjeđivanja: 1 ili 2 mg/ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dekstran 40 za injekciju, laktoza hidrat, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Za rok valjanosti rekonstituiranog lijeka pročitati uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočice držite u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1505/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Staklena bočica od 12 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Byfavo 50 mg prašak za koncentrat
remimazolam
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Byfavo 20 mg prašak za otopinu za injekciju remimazolam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Byfavo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Byfavo
3. Kako se Byfavo primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Byfavo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Byfavo i za što se koristi

Byfavo je lijek koji sadrži djelatnu tvar remimazolam.

Remimazolam pripada skupini tvari poznatih pod nazivom benzodiazepini.

Byfavo je sedativ koji se daje prije medicinske pretrage ili postupka kako biste se osjećali opušteno i pospano (sedatirano).

2. Što morate znati prije nego primite Byfavo

Ne smijete primiti Byfavo:

- ako ste alergični na remimazolam ili druge benzodiazepine (kao što je midazolam) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate nestabilan oblik stanja koje se naziva mijastenija gravis (slabost mišića) u kojem mišići prsnog koša koji Vam pomažu u disanju postaju slabi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Byfavo ako imate ozbiljnu bolest ili stanje, a posebno ako:

- imate vrlo nizak ili vrlo visok krvni tlak ili ste skloni nesvjestici
- imate problema sa srcem, posebno vrlo spore i/ili nepravilne (aritmijske) otkucaje srca
- imate problema s disanjem, uključujući nedostatak zraka
- imate teške probleme s jetrom
- imate stanje koje se naziva mijastenija gravis, zbog kojeg su Vaši mišići slabi
- redovito uzimate droge ili ste u prošlosti imali probleme s drogama.

Byfavo može prouzročiti privremeni gubitak pamćenja. Liječnik će procijeniti Vaše stanje prije nego što napustite bolnicu ili kliniku i dati Vam potrebne savjete.

Djeca i adolescenti

Byfavo se ne smije davati bolesnicima mlađima od 18 godina jer nije ispitivan u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Byfavo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, posebno u vezi sa sljedećim:

- opiodi (uključujući lijekove protiv bolova kao što su morfin, fentanil i kodein ili određene lijekove protiv kašlja ili lijekove koji se koriste u nadomjesnoj terapiji)
- antipsihotici (lijekovi za liječenje određenih psihijatrijskih bolesti)
- anksiolitici (lijekovi za smirenje ili lijekovi koji smanjuju tjeskobu)
- lijekovi koji uzrokuju sedaciju (na primjer temazepam ili diazepam)
- antidepresivi (lijekovi za liječenje depresije)
- određeni antihistaminici (lijekovi za liječenje alergija)
- određeni antihipertenzivi (lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka).

Važno je obavijestiti svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate druge lijekove jer istodobno uzimanje više lijekova može promijeniti učinak primijenjenih lijekova.

Byfavo s alkoholom

Alkohol može promijeniti učinak lijeka Byfavo. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru:

- koliko alkohola redovito pijete ili ako ste imali problema s uzimanjem alkohola.

Nemojte piti alkohol 24 sata prije nego što trebate primiti Byfavo.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete uzimati Byfavo ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili mislite da ste trudni.

Ako ste majka koja doji, nemojte dojiti 24 sata nakon što ste primili ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Byfavo Vas čini pospanima, zaboravljivima i utječe na Vašu sposobnost koncentracije. Iako se ti učinci brzo povlače, ne smijete voziti ni rukovati strojevima dok ti učinci potpuno ne nestanu. Pitajte svojeg liječnika kada možete ponovno voziti ili upravljati strojevima.

Byfavo sadrži dekstran 40 za injekciju.

Jedna bočica lijeka sadrži 79,13 mg dekstrana 40 za injekciju. Dekstrani u rijetkim slučajevima mogu izazvati teške alergijske reakcije. Ako imate poteškoće s disanjem ili oticanje ili osjećate nesvjesticu, odmah potražite liječničku pomoć.

3. Kako se Byfavo primjenjuje

Liječnik će odrediti pravu dozu za Vas.

Tijekom postupka nadzirat će se Vaše disanje, brzina otkucaja srca i krvni tlak, a liječnik će po potrebi prilagoditi dozu.

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam Byfavo injekcijom u venu (krvotok) prije i tijekom medicinske pretrage ili postupka. Byfavo se miješa sa sterilnom fiziološkom otopinom kako bi se pripremila otopina prije nego što se upotrijebi.

Nakon postupka

Liječnik ili medicinska sestra provjeravat će Vas neko vrijeme nakon sedacije kako bi bili sigurni da se osjećate dobro i da ste sposobni za odlazak kući.

Ako ste primili previše lijeka Byfavo

Ako ste primili previše lijeka Byfavo, možda ćete imati sljedeće simptome:

- možete osjećati omaglicu
- možete biti smeteni
- možete osjećati pospanost
- može Vam se zamutiti vid ili možete imati nehotične pokrete očiju (plešuće oči)
- možete postati uznemireni
- možete se osjećati oslabljeno
- može Vam se sniziti krvni tlak
- mogu Vam se usporiti srčani otkucaji
- disanje može postati sporo i plitko
- možete izgubiti svijest.

Vaš će liječnik znati kako Vas liječiti.

Pitajte liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni ovog lijeka.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (*mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika*)

- nizak krvni tlak
- neuobičajeno sporo ili plitko disanje (i niska razina kisika u krvi)

Često (*mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika*)

- glavobolja
- osjećaj omaglice
- usporeno kucanje srca
- mučnina
- povraćanje

Manje često (*mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika*)

- pospanost
- osjećaj hladnoće
- zimica
- štucanje

Nepoznato (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*)

- iznenadna, teška alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava, navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Byfavo

Za čuvanje ovog lijeka odgovorni su zdravstveni radnici u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne sprječava rizik od mikrobne kontaminacije, lijek je potrebno upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika (pogledajte dio 6.3 sažetka opisa svojstava lijeka).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Byfavo sadrži

- Djelatna tvar je remimazolam. Jedna bočica sadrži remimazolambesilat u količini koja odgovara 20 mg remimazolama. Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 2,5 mg remimazolama.
- Drugi sastojci su:
 - dekstran 40 za injekciju
 - laktoza hidrat
 - kloridna kiselina
 - natrijev hidroksid.

Pogledajte dio 2. „Byfavo sadrži dekstran 40 za injekciju”.

Kako Byfavo izgleda i sadržaj pakiranja

Byfavo je bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za injekciju.

Veličine pakiranja

Pakiranje od 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Proizvođač

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Byfavo 20 mg prašak za otopinu za injekciju

SAMO ZA INTRAVENSKU UPORABU

Prije uporabe mora se rekonstituirati otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju

Prije uporabe pažljivo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Remimazolam smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici s iskustvom u sedaciji. Bolesnika cijelo vrijeme mora nadzirati zasebni zdravstveni radnik koji nije uključen u provođenje postupka i čija je jedina zadaća nadzirati bolesnika. To osoblje mora biti osposobljeno za otkrivanje i zbrinjavanje opstrukcije dišnih putova, hipoventilacije i apneje, uključujući održavanje prohodnosti dišnog puta, potpurnu ventilaciju i kardiovaskularnu reanimaciju. Respiratorna i srčana funkcija bolesnika moraju se kontinuirano nadzirati. Lijekovi za reanimaciju, oprema prilagođena dobi i veličini osobe za održavanje prohodnosti dišnih putova te ventilacija maskom i samoširećim balonom moraju biti odmah dostupni. Antagonist benzodiazepina (flumazenil, lijek za suzbijanje učinaka remimazolama) mora biti odmah dostupan za primjenu.

Upute za rekonstituciju

Napomena: Tijekom rukovanja lijekom Byfavo, njegove pripreme i primjene moraju se održavati stroge aseptične tehnike.

Za rekonstituciju upotrijebite sterilnu iglu i sterilnu štrcaljku od 10 ml, uklonite zatvarač bočice, probodite unutarnji čep bočice pod kutom od 90° i dodajte 8,2 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju usmjeravajući mlaz fiziološke otopine prema stijenki bočice. Lagano zavrtite bočicu dok se sadržaj potpuno ne otopi. Rekonstituirana otopina mora biti bistra i bezbojna do svjetložuta. Bočica sadrži konačnu koncentraciju od 2,5 mg/ml remimazolama.

Rekonstituiranu otopinu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo ima li čestica i promjene boje. Ako su prisutne čestice ili promjena boje, otopinu treba baciti.

Rekonstituirana otopina namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu, a svaki neiskorišteni dio mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Inkompatibilnosti

Byfavo je inkompatibilan s otopinom Ringerovog laktata (također poznatom kao otopina natrijevog laktata ili Hartmannova otopina), otopinom Ringerovog acetata i otopinom Ringerovog bikarbonata za infuziju.

Nakon rekonstitucije, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih koji su navedeni u nastavku.

Kompatibilnosti

Pokazalo se da je rekonstituirani Byfavo kompatibilan sa sljedećim tekućinama za intravensku primjenu kada se daju putem iste intravenske linije:

- otopina (5 %) glukoze za injekciju
- otopina (20 %) glukoze za injekciju
- otopina glukoze (5 %) – natrijevog klorida (0,45 %) za injekciju
- Ringerova otopina
- otopina (0,9 %) natrijevog klorida za injekciju.

Kompatibilnost s drugim tekućinama koje se daju intravenski nije ocijenjivana.

Rok valjanostip

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni je 24 sata pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne sprječava rizik od mikrobne kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice držite u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Byfavo 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju remimazolam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Byfavo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Byfavo
3. Kako se Byfavo primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Byfavo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Byfavo i za što se koristi

Byfavo je lijek koji sadrži djelatnu tvar remimazolam. Pripada skupini tvari poznatih pod nazivom benzodiazepini. Byfavo se daje kako biste izgubili svijest (spavali) kada imate operaciju.

2. Što morate znati prije nego primite Byfavo

Ne smijete primiti Byfavo:

- ako ste alergični na remimazolam ili druge benzodiazepine (kao što je midazolam) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate nestabilan oblik stanja koje se naziva mijastenija gravis (slabost mišića) u kojem mišići prsnog koša koji Vam pomažu u disanju postaju slabi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Byfavo ako imate ozbiljnu bolest ili stanje, a posebno ako:

- imate vrlo nizak ili vrlo visok krvni tlak ili ste skloni nesvjestici
- imate problema sa srcem, posebno vrlo spore i/ili nepravilne (aritmijske) otkucaje srca
- imate problema s disanjem, uključujući nedostatak zraka
- imate teške probleme s jetrom
- imate stanje koje se naziva mijastenija gravis, zbog kojeg su Vaši mišići slabi
- redovito uzimate droge ili ste u prošlosti imali probleme s drogama.

Byfavo može prouzročiti privremeni gubitak pamćenja. Liječnik će procijeniti Vaše stanje prije nego što napustite bolnicu ili kliniku i dati Vam potrebne savjete.

Neki bolesnici koji se podvrgavaju kirurškim operacijama mogu doživjeti iznenadnu mentalnu smetenost (delirij) nakon operacije. To se javlja češće u bolesnika koji imaju veće operacije, koji su stariji, imaju probleme s pamćenjem, koji su izloženi anesteziji/sedaciji koja je duboka i/ili dulje traje ili imaju infekcije. Bolesnicima s delirijem može biti teško pratiti razgovor, mogu nekada biti smeteniji od drugih, postati uzbuđeni i nemirni ili pospani i vrlo usporeni i imati živopisne snove ili čuti zvuke ili glasove koji ne postoje. Vaš liječnik procijenit će Vaše stanje i organizirati potrebno liječenje za zbrinjavanje toga.

Benzodiazepini ponekad uzrokuju učinke koji su suprotni onima od onih koje bi lijek trebao imati. Možete čuti da se navode kao „paradoksalni učinci“. Oni uključuju npr. agresivno ponašanje, uznemirenost, tjeskobu. Ti su učinci češći u starijih osoba kada primaju visoke doze lijeka ili kada se lijek daje brzo.

Djeca i adolescenti

Byfavo se ne smije davati bolesnicima mlađima od 18 godina jer nije ispitivan u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Byfavo

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, posebno u vezi sa sljedećim:

- opiodi (uključujući lijekove protiv bolova kao što su morfin, fentanil i kodein ili određene lijekove protiv kašlja ili lijekove koji se koriste u nadomjesnoj terapiji)
- antipsihotici (lijekovi za liječenje određenih psihijatrijskih bolesti)
- anksiolitici (lijekovi za smirenje ili lijekovi koji smanjuju tjeskobu)
- lijekovi koji uzrokuju sedaciju (na primjer temazepam ili diazepam)
- antidepresivi (lijekovi za liječenje depresije)
- određeni antihistaminici (lijekovi za liječenje alergija)
- određeni antihipertenzivi (lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka).

Važno je obavijestiti svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate druge lijekove jer istodobno uzimanje više lijekova može promijeniti učinak primijenjenih lijekova.

Byfavo s alkoholom

Alkohol može promijeniti učinak lijeka Byfavo. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru koliko alkohola redovito pijete ili ako ste imali problema s uzimanjem alkohola

Nemojte piti alkohol 24 sata prije nego što trebate primiti Byfavo.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete uzimati Byfavo ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili mislite da ste trudni.

Ako ste majka koja doji, nemojte dojit 24 sata nakon što ste primili ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Byfavo Vas čini pospanima, zaboravljivima i utječe na Vašu sposobnost koncentracije. Iako se ti učinci brzo povlače, ne smijete voziti ni rukovati strojevima dok ti učinci potpuno ne nestanu. Pitajte svojeg liječnika kada možete ponovno voziti ili upravljati strojevima.

Byfavo sadrži dekstran 40 za injekciju

Jedna bočica lijeka sadrži 198 mg dekstrana 40 za injekciju. Dekstrani u rijetkim slučajevima mogu izazvati teške alergijske reakcije. Ako imate poteškoće s disanjem ili oticanje ili osjećate nesvjesticu, odmah potražite liječničku pomoć.

3. Kako se Byfavo primjenjuje

Liječnik će odrediti pravu dozu za Vas.

Tijekom postupka nadzirat će se Vaše disanje, brzina otkucaja srca i krvni tlak, a liječnik će po potrebi prilagoditi dozu.

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam Byfavo injekcijom u venu (krvotok) prije i tijekom operacije. Byfavo se miješa sa sterilnom otopinom natrijevog klorida kako bi se pripremila otopina prije nego što se upotrijebi. Može Vam biti potrebno nekoliko lijekova da biste nastavili spavati, ne osjećati bol, dobro disati sa stabilnim krvnim tlakom. Liječnik će odlučiti koji su Vam lijekovi potrebni.

Očekivano vrijeme do oporavka nakon završetka primjene je 12 – 15 min.

Ako ste primili previše lijeka Byfavo

Ako ste primili previše lijeka Byfavo, možda ćete imati sljedeće simptome:

- može Vam se sniziti krvni tlak
- mogu Vam se usporiti srčani otkucaji
- disanje može postati sporo i plitko

Vaš će liječnik znati kako Vas liječiti.

Pitajte liječnika ili medicinsku sestru ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni ovog lijeka.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (*mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika*)

- usporeno kucanje srca
- nizak krvni tlak
- mučnina
- povraćanje

Često (*mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika*)

- osjećaj nemira
 - glavobolja
- osjećaj omaglice

Manje često (*mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika*)

- štucanje
- nenormalno držanje jezika u ustima (naviše, prema nepcu i više unatrag u ustima nego obično)
- osjećaj hladnoće

Nepoznato (*učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka*)

- iznenadna, teška alergijska reakcija

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava, **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Byfavo

Za čuvanje ovog lijeka odgovorni su zdravstveni radnici u bolnici ili klinici.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne sprječava rizik od mikrobne kontaminacije, lijek je potrebno upotrijebiti odmah. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika (pogledajte dio 6.3 sažetka opisa svojstava lijeka).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Byfavo sadrži

- Djelatna tvar je remimazolam. Jedna bočica sadrži remimazolambesilat u količini koja odgovara 50 mg remimazolama. Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 5 mg remimazolama koji se dalje razrjeđuje prije primjene. Vaš liječnik odlučit će o točnoj količini koja Vam odgovara.
- Drugi sastojci su:
 - dekstran 40 za injekciju
 - laktoza hidrat
 - kloridna kiselina
 - natrijev hidroksid.

Pogledajte dio 2. „Byfavo sadrži dekstran 40 za injekciju”.

Kako Byfavo izgleda i sadržaj pakiranja

Byfavo je bijeli do gotovo bijeli prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju (prašak za koncentrat).

Veličine pakiranja

Pakiranje od 10 bočica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Proizvođač

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien Viatis Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Pharma GmbH Tel: +800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: +800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Pharma GmbH Tél/Tel: +800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: +800 4453 4453	Magyarország PAION Pharma GmbH Tel.: +800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: +800 4453 4453	Malta PAION Pharma GmbH Tel: +800 4453 4453

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u <{MM/GGGG}>

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Byfavo 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

SAMO ZA INTRAVENSKU UPORABU

Prije uporabe mora se rekonstituirati i dalje razrijediti otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju

Prije uporabe pažljivo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Remimazolam smiju davati samo liječnici osposobljeni za anesteziju u bolnicama ili odgovarajuće opremljenim jedinicama za dnevnu terapiju.

Cirkulatorna i respiratorna funkcija moraju se neprestano nadzirati (npr. elektrokardiogram (EKG), pulsna oksimetrija) i sredstva za održavanje prohodnosti dišnih putova bolesnika, umjetna ventilacija i druga sredstva za reanimaciju moraju biti odmah dostupni u svakom trenutku.

Upute za uporabu

Opće mjere opreza

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Rekonstitucija i razrjeđivanje lijeka trebaju se provoditi koristeći aseptične tehnike. Nakon otvaranja bočice sadržaj je potrebno odmah upotrijebiti (dio 6.3 sažetka opisa svojstava lijeka). Za izbjegavanje odlamanja djelića čepa i zagađivanja sadržaja bočice, iglu je potrebno umetnuti pod kutom od 45 – 60° s otvorom vrha igle okrenutim prema gore (tj. dalje od čepa), odnosno s kosinom prema gore. Malo se pritisne i kut se postepeno povećava dok igla ulazi u bočicu. Igla treba biti pod kutom od 90° kada kosina igle prolazi kroz čep.

Upute za rekonstituciju

Byfavo se mora rekonstituirati dodavanjem 10 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju i lagano vrtjeti dok se prašak potpuno ne otopi. Rekonstituirani Byfavo je bistar i bezbojan do blijedožut. Otopinu je potrebno baciti ako se primijete vidljive čestice ili promjena boje.

Upute za razrjeđivanje

Za primjenu se rekonstituirana otopina mora dalje razrijediti. Odgovarajući volumen rekonstituirane otopine remimazolama mora se izvući iz bočice(a) i dodati u štrcaljku ili vrećicu za infuziju koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se dobila konačna koncentracija od 1 – 2 mg/ml remimazolama (tablica 1.).

Tablica 1. Upute za razrjeđivanje

Rekonstituirana otopina	Konačna koncentracija 2 mg/ml	Konačna koncentracija 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstituirano s 10 ml)	Razrijedite 10 ml rekonstituirane otopine s 15 ml otopine natrijevog klorida (0,9 %) za injekciju	Razrijedite 10 ml rekonstituirane otopine s 40 ml otopine natrijevog klorida (0,9 %) za injekciju

Primjena s drugim tekućinama

Kada se Byfavo rekonstituirati i razrjeđuje za primjenu u natrijevom kloridu (0,9 %) kao što je prethodno opisano, pokazano je da je kompatibilan:
s 5 %-tnom intravenskom infuzijom glukoze
s 20 %-tnom w/v otopinom glukoze za infuziju
s 0,45 %-tnom w/v otopinom natrijevog klorida i 5 %-tnom w/v otopinom glukoze za infuziju,
s 0,9 %-tnom intravenskom infuzijom natrijevog klorida,
s Ringerovom otopinom (natrijev klorid 8,6 g/l, kalijev klorid 0,3 g/l, kalcijev klorid dihidrat 0,33 g/l).
Ovaj lijek se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju s drugim lijekovima osim tekućina navedenih u ovom dijelu.

Inkompatibilnosti

Inkompatibilnosti između lijeka Byfavo i istodobno primijenjenih otopina mogu rezultirati precipitacijom/zamućenjem što može uzrokovati okluziju vaskularnog pristupnog mjesta. Byfavo je

inkompatibilan s otopinom Ringerovog laktata (također poznatom kao otopina natrijevog laktata ili Hartmannova otopina), otopinom Ringerovog acetata i otopinom Ringerovog bikarbonata za infuziju i drugim alkalnim otopinama jer je topivost lijeka niska pri vrijednosti pH 4 ili višoj. Ovaj lijek se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati kroz istu infuzijsku liniju s drugim lijekovima, osim onih koji su navedeni u „Primjena s drugim tekućinama“.

Stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata pri 20 °C do 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne sprječava rizik od mikrobne kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočice držite u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.