

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Byfavo 20 mg por oldatos injekcióhoz

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

20 mg remimazolámnak megfelelő remimazolám-bezilátot tartalmaz injekciós üvegenként.

A feloldás után 2,5 mg remimazolámot tartalmaz milliliterenként.

### Ismert hatású segédanyag

79,13 mg injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Por oldatos injekcióhoz.

Fehér vagy törtfehér por.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A remimazolám felnőttek felületes szedálására javallott.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A remimazolámot a szedálásban tapasztalt egészségügyi szakember adhatja csak be. A beteg állapotát egy másik egészségügyi szakembernek kell az egész eljárás során figyelemmel kísérnie, aki nem vesz részt az eljárás lefolytatásában, hanem kizárólagos feladata a beteg megfigyelése. Ennek a személynek képzettnek kell lennie a légúti obstrukció, a hipoventilláció és az apnoe észlelésében, illetve kezelésében, beleértve a légutak átjárhatóságának fenntartását, a szupportív lélegeztetést és a kardiopulmonális újraélesztést. A beteg légzését és szív működését folyamatosan monitorozni kell. Azonnali felhasználásra rendelkezésre kell állniuk újraélesztéshez szükséges gyógyszereknek, továbbá az életkornak és a testméretnek megfelelő légútbiztosító eszközöknek, valamint lélegeztető ballonnak és maszknak. Szintén azonnali alkalmazásra rendelkezésre kell állnia a benzodiazepin hatását közömbösítő gyógyszernek (flumazenil).

### Adagolás

A remimazolám adagolását egyedileg kell titrálni egy olyan hatásos adag eléréséig, amely biztosítja a szedáció kívánt szintjét, ugyanakkor minimális szinten tartja a mellékhatásokat (lásd 1. táblázat). Szükség szerint további adagok adhatók a szedáció kívánt szintjének előidézéséhez vagy fenntartásához. A szedatív hatás teljes kiértékeléséhez legalább 2 percnél el kell telnie, mielőtt további adagot adnak be. Amennyiben 15 percen belül 5 adag remimazolámmal nem sikerül elérni a szedáció kívánt szintjét, fontolóra kell venni egy másik szedatívum alkalmazását, akár a remimazolám kiegészítésére, akár helyette. A remimazolámmal kiváltott szedáció gyorsan kezdődik és gyorsan is szűnik meg a hatása. Klinikai vizsgálatokban a szedáció csúcserőke 3-3,5 perccel az első bólus után jelentkezett, és a betegek a remimazolám utolsó adagja után 12-14 perccel már teljesen éberek voltak.

Ismert, hogy az egyidejűleg adott opioid gyógyszerek fokozzák a remimazolám szedatív hatását és elnyomják a szén-dioxid-stimulációra adott légzésválaszt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

**1. táblázat: Adagolási útmutató felnőtteknél\***

|                                                   | <b>Felnőttek (65 éves kor alatt)</b>                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Idősek (betöltött 65. életév) és/vagy ASA-PS<sup>#</sup> III-IV. státuszú és/vagy 50 kg alatti testtömegű betegek</b>                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Felületes szedálás opioiddal kiegészítve**</b> | <u>Indukció</u><br>Adja be az opioidot*<br>Várjon 1–2 percet<br>Kezdő adag:<br>Injekció: 5 mg (2 ml) 1 perc alatt<br>Várjon 2 percet<br><br><u>Fenntartás/titrálás</u><br>Injekció: 2,5 mg (1 ml) 15 másodperc alatt<br><br>A klinikai vizsgálatokban alkalmazott maximális összdózis 33 mg volt. | <u>Indukció</u><br>Adja be az opioidot*<br>Várjon 1–2 percet<br>Kezdő adag:<br>Injekció: 2,5 mg–5 mg (1 ml–2 ml) 1 perc alatt<br>Várjon 2 percet<br><br><u>Fenntartás/titrálás</u><br>Injekció: 1,25 mg–2,5 mg (0,5 ml–1 ml) 15 másodperc alatt<br><br>A klinikai vizsgálatokban alkalmazott maximális összdózis 17,5 mg volt. |
| <b>Felületes szedálás opioid nélkül</b>           | <u>Indukció</u><br>Injekció: 7 mg (2,8 ml) 1 perc alatt<br>Várjon 2 percet<br><br><u>Fenntartás/titrálás</u><br>Injekció: 2,5 mg (1 ml) 15 másodperc alatt<br><br>A klinikai vizsgálatokban alkalmazott maximális összdózis 33 mg volt.                                                           | <u>Indukció</u><br>Injekció: 2,5 mg–5 mg (1 ml–2 ml) 1 perc alatt<br>Várjon 2 percet<br><br><u>Fenntartás/titrálás</u><br>Injekció: 1,25 mg–2,5 mg (0,5 ml–1 ml) 15 másodperc alatt<br><br>A klinikai vizsgálatokban alkalmazott maximális összdózis 17,5 mg volt.                                                             |

\* Az egyidejűleg opioidokat, központi idegrendszeri depresszánsokat vagy benzodiazepineket szedő, illetve alkoholt fogyasztó betegeknél történő alkalmazást illetően lásd a 4.4 pontot.

\*\* pl. 50 mikrogramm fentanil, illetve megfelelően csökkentett adag az idősek vagy legyengült állapotú betegek számára. A klinikai vizsgálatokban alkalmazott fentanil adagokat lásd az 5.1 pontban.

# American Society of Anesthesiologists – Physical Status (Amerikai Aneszteziológusok Társasága – Fizikális állapot)

### Különleges betegcsoportok

*Idősek, Amerikai Aneszteziológusok Társasága fizikális állapot (ASA-PS) III-IV. státuszú vagy 50 kg alatti testtömegű betegek*

Az idős betegek és az ASA-PS III-IV. státuszú betegek érzékenyebbek lehetnek a szedatívumok hatásaira. Ezért a remimazolám alkalmazása előtt kiemelten fontos a 65. életévüket betöltött és/vagy ASA-PS III-IV. státuszú – különösen az alacsony testtömegű (<50 kg) – betegek általános állapotának alapos kiértékelése, amikor döntést hoznak az ilyen betegek egyénre szabott dózismódosításairól (lásd 4.4 pont).

#### *Vesekárosodás*

Semmilyen fokú vesekárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására (még azon betegeknél sem, akiknél a glomeruláris filtrációs ráta [GFR] kevesebb mint 15 ml/perc).

#### *Májkárosodás*

A remimazolámot metabolizáló enzim (karboxil-észteráz 1 [CES1]) túlnyomórészt a májban található, és minél magasabb stádiumú májkárosodás áll fenn, annál nagyobb a hatása a remimazolám-clearance-re (lásd 5.2 pont). Nem szükséges az adag módosítása enyhe (Child-Pugh 5 vagy 6 pontszámú) vagy mérsékelten súlyos (Child-Pugh 7–9 pontszámú) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh 10–15 pont; a klinikai

vizsgálatokban részt vevő mindössze 3 ilyen alanytól származó adatok alapján) a klinikai hatások kifejezettebbek lehetnek és hosszabb ideig tarthatnak, mint egészséges alanyoknál. Az adag módosítása nem szükséges, de gondos figyelmet kell fordítani a titráló dózisok időzítésére, és az ilyen betegeknel a remimazolámot különösen óvatosan kell titrálni a kívánt hatás eléréséig (lásd 4.4 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A remimazolám biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A remimazolám intravénásan alkalmazandó. Alkalmazás előtt a remimazolámot fel kell oldani 0,9%-os nátrium-klorid oldatos injekcióban.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására, valamint a más folyadékokkal történő alkalmazására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, más benzodiazepinekkel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Instabil myasthenia gravis.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Kardiorespiratorikus mellékhatások

A remimazolám alkalmazásával kapcsolatban kardiorespiratorikus mellékhatásokról, így légzésdepresszióról, bradycardiáról és hypotensióról számoltak be. A remimazolám alkalmazásához a szívfrekvencia átmeneti emelkedése társulhat (10–20 bpm mértékben), amely az adagolás kezdetétől számítva akár már 30 másodperc múlva jelentkezhet (ez egybeesik a remimazolám maximális koncentrációjának idejével), majd ez a mellékhatás az adagolás befejezése után 30 percen belül megszűnik. A szívfrekvencia ezen emelkedése egybeesik a vérnyomás csökkenésével, és ez megzavarhatja a szívfrekvencián alapuló QT-korrekciót, ami a QTcF kismértékű megnyúlásához vezethet az adagolást követő első néhány percben.

Különösen figyelmesen kell eljárni az idős (65. életévüket betöltött) betegeknel, a gyengült légzésfunkciójú és/vagy szív működésű betegeknel, illetve a gyenge általános állapotú betegeknel (lásd 4.2 pont).

#### Egyidejű alkalmazás opioidokkal

A remimazolám és opioidok egyidejű alkalmazása erős szedációt, légzésdepressziót, kómát és halált okozhat. Óvatosság javasolt a hosszabb ideig opioidokat alkalmazó betegeknel; nem szabad azt feltételezni, hogy ezek a hatások enyhék lesznek (lásd 4.5 pont).

#### Egyidejű alkalmazás alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal

Kerülni kell a remimazolám alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal való egyidejű alkalmazását. Az alkoholfogyasztást a remimazolám alkalmazását megelőző 24 órában kerülni kell. Az egyidejű alkalmazás ugyanis növelheti a remimazolám klinikai hatásait, beleértve a súlyos szedációt, illetve a klinikailag releváns légzésdepressziót (lásd 4.5 pont).

#### Központi idegrendszeri depresszáns tartós alkalmazása

Azoknál a betegeknel, akik – például insomnia vagy szorongásos zavarok miatt – tartós benzodiazepin-kezelésben részesülnek, tolerancia alakulhat ki a remimazolám szedatív hatásaival szemben. Ezért a remimazolám nagyobb kumulatív dózisára lehet szükség a szedáció kívánt szintjének

eléréséhez. Javasolt, hogy kövessék a 4.2 pontban leírt titrálási sémát, majd folytassák a titrálást a beteg szedálásra adott válasza alapján, amíg el nem érik a kívánt mélységű szedációt (lásd 4.5 pont).

### Megfigyelés

A remimazolámot a szedálásban tapasztalt egészségügyi szakember adhatja csak be, aki más minőségben nem vesz részt az eljárás lefolytatásában, olyan környezetben, ahol rendelkezésre áll a légzés- és kardiovaszkuláris funkció monitorozásához és támogatásához szükséges összes berendezés. A remimazolámot beadó személynek megfelelően képzettnek kell lennie a várható mellékhatások észlelésében és kezelésében, beleértve a kardiopulmonális újraélesztést (lásd 4.2 pont). A betegeket az eljárás alatt és után az esetleges légzésdepresszió és szedáció jeleire és tüneteire irányuló szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az orvosnak tisztában kell lennie azzal is, hogy a betegeknél jellemzően mennyi idő után szűnik meg a remimazolám és az egyidejűleg alkalmazott opioidok hatása, ahogy ez a klinikai vizsgálatokból kiderült (lásd 5.1 pont), és figyelembe kell vennie azt is, hogy ez az idő eltérő lehet az egyes betegeknél. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg az egészségügyi szakember úgy nem ítéli meg, hogy a beteg már kellően magához tért.

### Amnézia

A remimazolám anterográd amnéziát okozhat. A hosszabb amnézia a járóbeteg-ellátás keretében kezelt betegeknél okozhat problémákat, akik terv szerint a beavatkozást követően hazamennek. A remimazolám alkalmazása után a betegek állapotát fel kell mérni, továbbá csak megfelelő orvosi tanácsadás és támogatás mellett szabad őket a kórházból vagy a rendelőből hazaengedni.

### Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a csökkent clearance miatt a klinikai hatások erősebbek lehetnek és hosszabb ideig tarthatnak (lásd 5.2 pont). Különös figyelmet kell fordítani a titráló adagok időzítésére (lásd 4.2 pont). Ezek a betegek hajlamosabbak lehetnek a légzésdepresszióra (lásd 4.8 pont).

### Myasthenia gravis

Különösen óvatosan kell eljárni, ha a remimazolámot myasthenia gravisban szenvedő betegnek adják (lásd 4.3 pont).

### Gyógyszerrel való visszaélés és fizikai függőség

A remimazolám abúzus- és dependencia-indukáló potenciállal rendelkezik. Ezt a remimazolám felírásánál vagy beadásánál figyelembe kell venni, ha a helytelen használat vagy abúzus fokozott kockázata áll fenn.

### Segédanyagok

#### *Dextrán*

Ez a gyógyszer 79,13 mg injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz injekciós üvegenként. A dextránok egyes betegeknél anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat okozhatnak.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatások

A remimazolámot az 1A típusú karboxil-észteráz metabolizálja. *In vivo* gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek. Az *in vitro* adatok összefoglalása az 5.2 pontban található.

## Farmakodinámiás gyógyszerkölcsonhatások

*Fokozott szedáció központi idegrendszeri depresszánsokkal és opioidokkal való együttes alkalmazás esetén*

A remimazolám opioidokkal és központi idegrendszeri depresszánsokkal (beleértve az alkoholt) való együttes alkalmazása valószínűleg fokozza a szedációt és a kardiorespiratorikus depressziót. Ilyen szerek például az opiátszármazékok (fájdalomcsillapítóként, köhögéscsillapítóként vagy szubsztitúciós kezelésként alkalmazva), az antipszichotikumok, más benzodiazepinek (szorongáscsökkentőként vagy altatóként alkalmazva), a barbiturátok, a propofol, a ketamin, az etomidát, a szedatív antidepresszánsok, a régebbi H1-antihisztaminok, valamint a centrálisan ható antihipertenzív gyógyszerek.

A remimazolám és opioidok egyidejű alkalmazása erős szedációt és légzésdepressziót eredményezhet. A beteget monitorozni kell, figyelve az esetleges légzésdepressziót és a szedáció mélységét (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az alkoholfogyasztást kerülni kell a remimazolám alkalmazása előtti 24 órában, mivel jelentősen fokozhatja a remimazolám szedatív hatását (lásd 4.4 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A remimazolám terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Byfavo alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a remimazolám és a fő metabolitja (CNS7054) kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a remimazolám és a CNS7054 kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre vagy csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, ezért a remimazolám szoptató anyáknál történő alkalmazása kerülendő. Ha mégis szükséges a remimazolám adása, javasolt a szoptatást szüneteltetni az alkalmazást követő 24 órában.

#### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a remimazolám termékenységre kifejtett hatásairól. Állatkísérletekben a remimazolám-kezelés nem volt hatással a párzásra vagy a termékenységre (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A remimazolám nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A remimazolám beadása előtt a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet, amíg teljesen el nem múlik a gyógyszer hatása. A kulcsfontosságú (pivótális) klinikai vizsgálatokból származó, a hatás megszűnésére vonatkozó adatokat (lásd 5.1 pont) alapul véve a kezelőorvos dönt arról, hogy a beteg mikor mehet haza, illetve mikor folytathatja napi tevékenységeit. Javasolt, hogy a beteg kapjon megfelelő tanácsokat és támogatást, amikor a beavatkozás után hazamegy (lásd 4.4 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az intravénás remimazolámot kapó betegeknél leggyakrabban előforduló mellékhatások a hypotensio (37,2%), a légzésdepresszió (13,1%) és a bradycardia (6,8%). Biztonsági óvintézkedéseket kell tenni ezen mellékhatások klinikai gyakorlatban való előfordulásának kezelésére (lásd 4.4 pont).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az általános anesztézia céljából alkalmazott intravénás remimazolámmal összefüggésben megfigyelt mellékhatások az alábbi 2. táblázatban találhatók a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint. Az adott gyakorisági csoporton belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása**

|                                                                                                  |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek<br>Nem ismert                                               | Anaphylaxiás reakció                      |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek<br>Gyakori<br>Gyakori<br>Nem gyakori                         | Fejfájás<br>Szédülés<br>Somnolentia       |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek<br>Gyakori                                       | Bradycardia <sup>1*</sup>                 |
| Érbetegségek és tünetek<br>Nagyon gyakori                                                        | Hypotensio <sup>2*</sup>                  |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek<br>Nagyon gyakori<br>Nem gyakori | Légzésdepresszió <sup>3*</sup><br>Csuklás |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek<br>Gyakori<br>Gyakori                                     | Hányinger<br>Hányás                       |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók<br>Nem gyakori<br>Nem gyakori           | Hidegrázás<br>Fázás                       |

<sup>1</sup> A „bradycardia” megnevezés a következő azonosított eseményeket foglalja össze: bradycardia, sinus bradycardia, csökkent szívfrekvencia.

<sup>2</sup> A „hypotensio” megnevezés a következő azonosított eseményeket foglalja össze: hypotensio, diastolés hypotensio, csökkent vérnyomás, csökkent systolés vérnyomás, csökkent diastolés vérnyomás.

<sup>3</sup> A „légzésdepresszió” megnevezés a következő azonosított eseményeket foglalja össze: hypoxia, csökkent légzésszám, respiratorikus acidosis, bradypnoe, dyspnoe, csökkent oxigénszaturáció, kóros légzési hangok, hypopnoe, légzésdepresszió, respiratorikus distress.

\* Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A hypotensio, légzésdepresszió és bradycardia megnevezéssel jelentett mellékhatások olyan orvosi fogalmak, amelyek többféle eseményt foglalnak magukba (lásd a 2. táblázat alatti 1–3. lábjegyzetet).

Az alábbi 3. táblázatban azok a mellékhatások szerepelnek súlyosság szerint, amelyekről a remimazolámot kapó betegek legalább 1%-ánál beszámoltak:

**3. táblázat: Kiválasztott mellékhatások**

| Mellékhatás<br>A jelentett esemény<br>megnevezése | Enyhe | Közepesen<br>súlyos | Súlyos |
|---------------------------------------------------|-------|---------------------|--------|
| Bradycardia                                       |       |                     |        |
| Bradycardia                                       | 6,0%  | 0,1%                | 0,4%   |
| Hypotensio                                        |       |                     |        |
| Hypotensio                                        | 30,1% | 1,1%                | 0,1%   |
| Diastolés hypotensio                              | 8,7%  | 0                   | 0      |
| Légzésdepresszió                                  |       |                     |        |
| Hypoxia                                           | 8,0%  | 0,9%                | 0,3%   |
| Csökkent légzésszám                               | 1,5%  | 0,4%                | 0      |

#### Egyéb különleges betegcsoportok

##### *Idős és/vagy ASA-PS III-IV. státuszú betegek*

Kontrollos klinikai vizsgálatokban végzett felületes szedálások során a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest a 65. életévüket betöltött betegeknél nagyobb gyakorisággal fordultak elő a hypotensio megnevezés alá besorolt események (47,0%, illetve 33,3%) és a légzésdepresszió megnevezés alá besorolt események (22,8%, illetve 9,0%). Emellett az ASA-PS I-II. státuszú betegekhez képest az ASA-PS III-IV. státuszú betegeknél is nagyobb gyakorisággal fordult elő hypotensio (43,6%, illetve 35,6%) és légzésdepresszió (17,6%, illetve 11,8%). Ugyanakkor a magasabb életkor és a magasabb ASA-PS státusz nem járt a bradycardia nagyobb előfordulási gyakoriságával. Lásd még 4.2 és 4.4 pont.

##### *Májkárosodás*

A kifejezetten a remimazolám májkárosodás esetén történő alkalmazását értékelő vizsgálatba bevont, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő 8 beteg közül 2 betegnél, míg a súlyos májkárosodásban szenvedő 3 beteg közül 1 betegnél számoltak be légzésdepresszióról (hypoxia vagy csökkent oxigénszaturáció). Lásd még 4.2 pont.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

#### Tünetek

A remimazolám túladagolásának tünetei várhatóan a farmakológiai hatásainak fokozódásaként jelentkeznek; a következő jelek és tünetek közül egy vagy több is előfordulhat: szédülés, zavart állapot, álmoság, homályos látás vagy nystagmus, agitatio, asthenia, hypotensio, bradycardia, légzésdepresszió és kóma.

#### A túladagolás kezelése

Monitorozni kell a beteg életfunkciós paramétereit, és szupportív intézkedéseket kell kezdeni a beteg klinikai állapota alapján, beleértve a légútbiztosítást, az elégséges légzés fenntartását, valamint a megfelelő intravénás hozzáférés biztosítását. A betegeknél különösen a kardiorespiratorikus, illetve a központi idegrendszeri hatások tehetik szükségessé a tüneti kezelést.

A flumazenil, amely egy specifikus benzodiazepin-receptor blokkoló, a benzodiazepinek szedatív hatásainak teljes vagy részleges visszafordítására javallott, és alkalmazható olyan esetekben, amikor ismert vagy gyanított remimazolám-túladagolás történt.

A flumazenil alkalmazása nem helyettesíti a benzodiazepin-túladagolás megfelelő kezelését, csupán kiegészíti azt. A flumazenil csak a benzodiazepin által előidézett hatásokat közömbösíti, az egyidejűleg alkalmazott többi gyógyszerét (például az opioidokét) nem.

A flumazenilrel kezelt betegeket a kezelést követően megfelelő ideig monitorozni kell, nem lép-e fel újból szedáció, légzésdepresszió vagy a benzodiazepin egyéb hatása. Mivel azonban a flumazenil eliminációs felezési ideje hozzávetőleg megegyezik a remimazoláméval, a flumazenil alkalmazását követő újbóli szedáció kockázata alacsony.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Pszicholeptikumok, altatók és nyugtatók, ATC kód: N05CD14.

#### Hatásmechanizmus

A remimazolám egy ultrarövid hatású benzodiazepin szedatívum. A remimazolám központi idegrendszerre gyakorolt hatása az intravénásan beadott adagtól és más gyógyszerek jelenlététől vagy hiányától függ. A remimazolám nagy affinitással kötődik az „A” típusú gamma-aminovajsav- [GABA<sub>A</sub>-] receptorok benzodiazepin-kötőhelyeihez, míg karboxilsav metabolitja (CNS7054) körülbelül 300-szor alacsonyabb affinitással kötődik ezekhez a receptorokhoz. A remimazolám nem mutat egyértelmű szelektivitást a GABA<sub>A</sub>-receptor altípusai között.

#### Farmakodinámiás hatások

A remimazolám elsődleges farmakodinámiás hatása a szedáció.

Egészséges fiatal felnőtteknél 0,05–0,075 mg/ttkg egyszeri bólus adagtól kezdve figyelhető meg szedáció, amely már 1–2 perccel a beadás után megkezdődik. Az enyhe vagy közepes szedáció indukálásához 0,2 mikrogramm/ml körüli plazmaszint társul. Eszméletvesztés észlelhető időseknél 0,1 mg/ttkg adagnál, egészséges fiatal felnőtteknél pedig 0,2 mg/ttkg adagnál, ekkor a plazmakoncentráció körülbelül 0,65 mikrogramm/ml. A szedáció mélysége és időtartama, valamint az éberség visszatérése egyaránt a dózistól függ. A teljes éberségig eltelt idő 0,075 mg/ttkg remimazolám esetében 10 perc volt.

A remimazolám anterográd amnéziát idézhet elő a beadás után, ami megakadályozza, hogy a betegek emlékezzenek az eljárás alatt bekövetkező eseményekre. 743 remimazolámmal kezelt beteg Brice-kérdőíves felmérése azt mutatta, hogy a betegek 76%-a nem emlékezett az eljárásra. A kérdőíveket a teljes éberség visszatérése után 10 perccel, majd az eljárás után egy nappal kellett kitölteniük.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A remimazolám hatásossága két kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálaton alapul: a CNS7056-006 számú vizsgálatban kolonoszkópiára, míg a CNS7056-008 számú vizsgálatban bronchoszkópiára előjegyzett, 18–95 év közötti életkorú, ASA-PS I–III. státuszú felnőtt betegek vettek részt. A remimazolám biztonságossági adatbázisa emellett egy olyan biztonságossági és hatásossági vizsgálatot is magában foglal, amelyet célzottan ASA-PS III/IV. státuszú betegek bevonásával végeztek (CNS7056-015).

A CNS7056-006 és a CNS7056-008 két III. fázisú, kettős vak, randomizált, aktív és placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyeket kolonoszkópián, illetve bronchoszkópián áteső felnőtt betegek bevonásával végeztek. Analgetikumként minden beteg fentanilt kapott az eljárás előtt és alatt (50 mikrogrammot vagy 75 mikrogrammot, illetve az idős vagy gyenge általános állapotú betegek csökkentett adagot, majd pedig szükség szerint 25 mikrogrammos kiegészítő adagokat legalább

5 perces időközzel, de az összdózis nem haladhatta meg a 200 mikrogrammot). A betegeket véletlenszerűen sorolták be a három kezelési kar valamelyikébe: remimazolám, midazolám (az Egyesült Államokban jóváhagyott adagolás szerint), illetve placebo, mely utóbbit a vizsgálóorvos döntése szerint adagolt midazolámmal egészíthették ki mentőgyógyszer gyanánt.

A remimazolám- és a placebókar kettős vak, míg a midazolám-kar nyílt elrendezésű volt, a midazolám eltérő adagolási sémája miatt. A fájdalomcsillapítást biztosító fentanillal történő premedikáció után a betegeknek először 5,0 mg (2 ml) remimazolámot vagy ennek megfelelő placebót adtak 1 perc alatt, vagy 1,75 mg midazolámot 2 perc alatt (a 60. életévüket betöltött betegek, a gyenge általános állapotú betegek és a krónikus betegségben szenvedők 1,0 mg midazolámot kaptak). A remimazolám- és a placebókarban a megfelelő szedáció eléréséig és szükség szerint a szedáció fenntartása érdekében további 2,5 mg-os (1 ml) kiegészítő dózisok is engedélyezettek voltak, legalább 2 perces időközzel. A midazolám esetében a szükséges szedáció elérése és fenntartása érdekében 1,0 mg-os kiegészítő dózisok voltak engedélyezettek, mindig 2 perc időtartam alatt, 2 perces időközzel beadva (a 60. életévüket betöltött betegek, a gyenge általános állapotú betegek és a krónikus betegségben szenvedők 0,5 mg-os kiegészítő dózisokat kaptak).

A kiegészítő dózisok számát, valamint a remimazolám, a mentő midazolám és a fentanil összdózisát a 4. táblázat foglalja össze.

**4. táblázat: A kiegészítő dózisok száma, valamint a remimazolám, a mentő midazolám és a fentanil összdózisa az intravénás remimazolámmal végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban (biztonságossági populáció)**

|                                                              | CNS7056-006              |                        |                                                | CNS7056-008              |                       |                                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|
| Paraméter<br>(átlag ± standard<br>deviáció)                  | Remimazolám<br>(N = 296) | Midazolám<br>(N = 102) | Placebo<br>(mentő<br>midazolámmal)<br>(N = 60) | Remimazolám<br>(N = 303) | Midazolám<br>(N = 69) | Placebo<br>(mentő<br>midazolámmal)<br>(N = 59) |
| A vizsgálati<br>készítmény<br>kiegészítő<br>dózisainak száma | 2,2 ± 1,6                | 3,0 ± 1,1              | 5,1 ± 0,5                                      | 2,6 ± 2,0                | 2,8 ± 1,6             | 4,1 ± 0,8                                      |
| A vizsgálati<br>gyógyszer<br>összdózisa [mg]                 | 10,5 ± 4,0               | 3,9 ± 1,4              | 0                                              | 11,5 ± 5,1               | 3,2 ± 1,5             | 0                                              |
| A mentő<br>midazolám<br>összdózisa [mg]                      | 0,3 ± 2,1                | 3,2 ± 4,0              | 6,8 ± 4,2                                      | 1,3 ± 3,5                | 2,6 ± 3,0             | 5,9 ± 3,7                                      |
| A fentanil<br>összdózisa<br>[mikrogramm]                     | 88,9<br>± 21,7           | 106,9<br>± 32,7        | 121,3<br>± 34,4                                | 81,9<br>± 54,3           | 107,0<br>± 60,6       | 119,9<br>± 80                                  |

A biztonságossági populációba minden olyan véletlenszerűen besorolt beteg beletartozik, aki kapott bármilyen mennyiségű vizsgálati készítményt.

Az elsődleges végpontot, az eljárás sikerét úgy határozták meg, hogy az alábbiak mindegyike teljesült:

- sikerült elvégezni a kolonoszkópiás, illetve a bronchoszkópiás eljárást, ÉS
- nem volt szükség mentő szedatívumra, ÉS
- egyetlen 15 perces időtartamon belül sem volt szükség 5-nél több dózisa a vizsgálati készítményből (a midazolám esetében: egyetlen 12 perces időtartamon belül sem volt szükség 3-nál több dózisa).

A remimazolám és a placebo közötti különbség tekintetében statisztikailag szignifikánsan magasabb sikerességi arányokat figyeltek meg ( $p < 0,0001$ ; 5. táblázat és 6. táblázat). A remimazolám és a midazolám összehasonlítása leíró jellegű, és nem végeztek szignifikanciatesztelést. A CNS7056-015 számú, célzottan ASA-PS III/IV. státuszú betegekkel végzett biztonságossági és hatásossági vizsgálatban a fentiekhez hasonló eredményeket figyeltek meg; az eljárás sikerességi aránya 27/32 (84,4%) volt a remimazolám esetében, míg 0% placebo esetében.

**5. táblázat: Az intravénás remimazolámmal végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 30 percnél rövidebb ideig tartó eljárások sikerességi aránya (kezelni szándékozott populáció)**

| Vizsgálat                                 | CNS7056-006              |                        |                                             | CNS7056-008              |                       |                                             |
|-------------------------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| Kezelési kar                              | Remimazolám<br>(N = 297) | Midazolám<br>(N = 100) | Placebo (mentő<br>midazolámmal)<br>(N = 58) | Remimazolám<br>(N = 280) | Midazolám<br>(N = 69) | Placebo (mentő<br>midazolámmal)<br>(N = 58) |
| Eljárások sikeressége [N<br>(%)]          | 272 (91,6%)              | 26 (26,0%)             | 1 (1,7%)                                    | 232 (82,9%)              | 22 (31,9%)            | 2 (3,5%)                                    |
| Eljárások sikertelensége [N<br>(%)]       | 25 (8,4%)                | 74 (74,0%)             | 57 (98,3%)                                  | 48 (17,1%)               | 47 (68,1%)            | 56 (96,6%)                                  |
| Mentő szedatívumra<br>volt szükség [N]    | 9                        | 63                     | 55                                          | 38                       | 37                    | 53                                          |
| Túl sok adag megadott<br>időn belül [N]   | 17                       | 55                     | 42                                          | 10                       | 10                    | 10                                          |
| Az eljárást nem sikerült<br>befejezni [N] | 7                        | 2                      | 1                                           | 9                        | 5                     | 3                                           |

A kezelni szándékozott elemzési populációba minden véletlenszerűen besorolt beteg beleszámít.

**6. táblázat: Az intravénás remimazolámmal végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a legalább 30 percig tartó eljárások sikerességi aránya (kezelni szándékozott populáció)**

| Vizsgálat                                 | CNS7056-006            |                      |                                            | CNS7056-008             |                      |                                            |
|-------------------------------------------|------------------------|----------------------|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------------------|
| Kezelési kar                              | Remimazolám<br>(N = 1) | Midazolám<br>(N = 3) | Placebo (mentő<br>midazolámmal)<br>(N = 2) | Remimazolám<br>(N = 30) | Midazolám<br>(N = 4) | Placebo (mentő<br>midazolámmal)<br>(N = 5) |
| Eljárások sikeressége [N<br>(%)]          | 0                      | 0                    | 0                                          | 18 (60,0%)              | 2 (50,0%)            | 1 (20,0%)                                  |
| Eljárások sikertelensége [N<br>(%)]       | 1 (100%)               | 3 (100,0%)           | 2 (100%)                                   | 12 (40,0%)              | 2 (50,0%)            | 4 (80,0%)                                  |
| Mentő szedatívumra<br>volt szükség [N]    | 1                      | 3                    | 2                                          | 11                      | 2                    | 4                                          |
| Túl sok adag megadott<br>időn belül [N]   | 1                      | 1                    | 2                                          | 4                       | 0                    | 0                                          |
| Az eljárást nem sikerült<br>befejezni [N] | 0                      | 0                    | 0                                          | 0                       | 0                    | 0                                          |

A kezelni szándékozott elemzési populációba minden véletlenszerűen besorolt beteg beleszámít.

A remimazolám hatásának kialakulásához és megszűnéséhez szükséges időtartamok jellemzésére szolgáltak a másodlagos végpontok, amelyek az egyes eseményekig eltelő időt írták le a két III. fázisú vizsgálatban (CNS7056-006 és CNS7056-008). Az eljárás kezdetéig eltelt idő rövidebb volt ( $p < 0,01$ ) a remimazolám-csoportban, mint a (mentő midazolámmal kiegészített) placebocsoportban (7. táblázat). A szedáció megszűnéséhez szükséges időt a 8. és a 9. táblázat mutatja be, az elvégzett eljárás időtartamának függvényében.

**7. táblázat: Az intravénás remimazolámmal végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban az eljárás megkezdéséig eltelt idő (kezelni szándékozott populáció)**

| Vizsgálat                            | CNS7056-006   |                         |                              | CNS7056-008       |                         |                              |
|--------------------------------------|---------------|-------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------------|
| Kezelési kar                         | Remimazolám   | Midazolám               | Placebo (mentő midazolámmal) | Remimazolám       | Midazolám               | Placebo (mentő midazolámmal) |
| Az elemzésben szereplő betegek száma | 296           | 102                     | 60                           | 300               | 68                      | 60                           |
| Medián<br>(95%-os CI)                | 4,0<br>(-; -) | 19,0<br>(17,0;<br>20,0) | 19,5<br>(18,0; 21,0)         | 4,1<br>(4,0; 4,8) | 15,5<br>(13,8;<br>16,7) | 17,0<br>(16,0; 17,5)         |
| Mín; max                             | 0; 26         | 3; 32                   | 11; 36                       | 1; 41             | 3; 53                   | 4; 29                        |

A kezelni szándékozott elemzési populációba minden véletlenszerűen besorolt beteg beleszámít.

**8. táblázat: Az intravénás remimazolámmal végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a szedatív hatás megszűnéséig eltelt idő a 30 percnél rövidebb ideig tartó eljárásokban (kezelni szándékozott populáció)**

| Vizsgálat                                                                                   | CNS7056-006          |                      |                                        | CNS7056-008          |                      |                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------|
| Kezelési kar                                                                                | Remimazolám          | Midazolám            | Placebo<br>(mentő<br>midazolám<br>mal) | Remimazolám          | Midazolám            | Placebo<br>(mentő<br>midazolám<br>mal) |
| A teljes éberségig <sup>1</sup> eltelt idő az utolsó dózistól számítva (perc)               |                      |                      |                                        |                      |                      |                                        |
| Az elemzésben szereplő betegek száma                                                        | 284                  | 97                   | 57                                     | 268                  | 63                   | 54                                     |
| Medián (95%-os CI)                                                                          | 13,0<br>(13,0; 14,0) | 23,0<br>(21,0; 26,0) | 29,0<br>(24,0; 33,0)                   | 10,3<br>(9,8; 12,0)  | 18,0<br>(11,0; 20,0) | 17,5<br>(13,0; 23,0)                   |
| Min; max                                                                                    | 3; 51                | 5; 68                | 9; 81                                  | 1; 92                | 2; 78                | 5; 119                                 |
| A hazabocsátható állapotig <sup>2</sup> eltelt idő az utolsó dózistól számítva (perc)       |                      |                      |                                        |                      |                      |                                        |
| Az elemzésben szereplő betegek száma                                                        | 294                  | 98                   | 58                                     | 260                  | 62                   | 53                                     |
| Medián (95%-os CI)                                                                          | 51,0<br>(49,0; 54,0) | 56,5<br>(52,0; 61,0) | 60,5<br>(56,0; 67,0)                   | 62,5<br>(60,0; 65,0) | 70,0<br>(68,0; 87,0) | 85,0<br>(71,0; 107,0)                  |
| Min; max                                                                                    | 19; 92               | 17; 98               | 33; 122                                | 15; 285              | 27; 761              | 40; 178                                |
| A szokásos állapot visszatéréséig <sup>3</sup> eltelt idő az utolsó dózistól számítva (óra) |                      |                      |                                        |                      |                      |                                        |
| Az elemzésben szereplő betegek száma                                                        | 292                  | 95                   | 54                                     | 230                  | 56                   | 46                                     |
| Medián (95%-os CI)                                                                          | 3,2<br>(3,0; 3,5)    | 5,7<br>(4,5; 6,9)    | 5,3<br>(3,3; 7,2)                      | 5,4<br>(4,6; 6,2)    | 7,3<br>(5,2; 16,4)   | 8,8<br>(6,7; 17,0)                     |
| Min; max                                                                                    | 0; 77                | 1; 34                | 1; 23                                  | 0; 46                | 1; 35                | 2; 30                                  |

1. megjegyzés: A teljes éberség időpontjának definíciója: három egymást követő 5-ös pontszámú MOAA/S eredmény közül az elsőnek az időpontja a vizsgálati készítmény vagy a mentő gyógyszer utolsó dózisától számítva.
2. megjegyzés: A hazabocsátható állapot elérését járatesztel határozták meg.
3. megjegyzés: A beteg szubjektív megítélése alapján a szokásos állapot visszatérésének dátumát és idejét telefonon való kapcsolatfelvétel útján rögzítette a vizsgálatot végző egyik egészségügyi szakember, az eljárás után 4 (+3/-1) nappal.

A kezelni szándékozott elemzési populációba minden véletlenszerűen besorolt beteg beleszámít.

**9. táblázat: Az intravénás remimazolámmal végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban a szedatív hatás megszűnéséig eltelt idő a legalább 30 percig tartó eljárásokban (kezelni szándékozott populáció)**

| Vizsgálat                                                                                   | CNS7056-006     |                      |                              | CNS7056-008           |                      |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------|------------------------------|
| Kezelési kar                                                                                | Remimazolám     | Midazolám            | Placebo (mentő midazolámmal) | Remimazolám           | Midazolám            | Placebo (mentő midazolámmal) |
| A teljes éberségig <sup>1</sup> eltelt idő az utolsó dózistól számítva (perc)               |                 |                      |                              |                       |                      |                              |
| Az elemzésben szereplő betegek száma                                                        | 1               | 3                    | 2                            | 30                    | 4                    | 5                            |
| Medián (95%-os CI)                                                                          | 6,0 (n. a.)     | 27,0<br>(25,0; 28,0) | 22,5<br>(21,0; 24,0)         | 34,8<br>(16,2; 47,4)  | 26,1<br>(16,0; 42,0) | 48,0<br>(22,0; 123,0)        |
| Min; max                                                                                    | 6; 6            | 25; 28               | 21; 24                       | 4; 114                | 16; 42               | 22; 123                      |
| A hazabocsátható állapotig <sup>2</sup> eltelt idő az utolsó dózistól számítva (perc)       |                 |                      |                              |                       |                      |                              |
| Az elemzésben szereplő betegek száma                                                        | 1               | 3                    | 2                            | 29                    | 4                    | 5                            |
| Medián (95%-os CI)                                                                          | 58,0<br>(n. a.) | 66,0<br>(58,0; 74,0) | 60,0<br>(52,0; 68,0)         | 83,0<br>(72,0; 103,0) | 63,5<br>(38,0; 98,0) | 95,0<br>(73,0; 157,0)        |
| Min; max                                                                                    | 58; 58          | 58; 74               | 52; 68                       | 26; 165               | 38; 98               | 73; 157                      |
| A szokásos állapot visszatéréséig <sup>3</sup> eltelt idő az utolsó dózistól számítva (óra) |                 |                      |                              |                       |                      |                              |
| Az elemzésben szereplő betegek száma                                                        | 1               | 3                    | 2                            | 19                    | 4                    | 3                            |
| Medián (95%-os CI)                                                                          | 3,3<br>(n. a.)  | 8,1<br>(7,0; 14,4)   | 5,2<br>(4,6; 5,8)            | 16,7<br>(4,7; 21,0)   | 2,7<br>(0,9; 5,1)    | 9,1<br>(3,6; 37,0)           |
| Min; max                                                                                    | 3; 3            | 7; 14                | 5; 6                         | 3; 38                 | 1; 5                 | 4; 37                        |

1. megjegyzés: A teljes éberség időpontjának definíciója: három egymást követő 5-ös pontszámú MOAA/S eredmény közül az elsőnek az időpontja a vizsgálati készítmény vagy a mentő gyógyszer utolsó dózistól számítva.
2. megjegyzés: A hazabocsátható állapot elérését járatesztel határozták meg.
3. megjegyzés: A beteg szubjektív megítélése alapján a szokásos állapot visszatérésének dátumát és idejét telefonon való kapcsolatfelvétel útján rögzítette a vizsgálatot végző egyik egészségügyi szakember, az eljárás után 4 (+3/-1) nappal.

A kezelni szándékozott elemzési populációba minden véletlenszerűen besorolt beteg beleszámít.

n. a.: nem alkalmazható

#### Klinikai biztonságosság

A 30 percnél rövidebb eljárások során a kezelés közben jelentkező nemkívánatos események előfordulási gyakorisága 80,9% volt a remimazolám-csoportban, 90,8% volt a midazolám-csoportban, illetve 82,3% volt a placebocsoportban. A legalább 30 percig tartó eljárások során a kezelés közben jelentkező nemkívánatos események előfordulási gyakorisága 87,1% volt a remimazolám-csoportban, és 100% mind a midazolám-, mind a placebocsoportban.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Byfavo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően, szedáció tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A remimazolámot intravénásan adják be.

### Eloszlás

A remimazolám átlagos eloszlási felezési ideje ( $t_{1/2\alpha}$ ) 0,5-2 perc. Az eloszlási térfogata ( $V_z$ ) 0,9 l/ttkg. A remimazolám és fő metabolitja (CNS7054) mérsékelt (~90%) kötődést mutat a plazmafehérjékhez, főként az albuminhoz.

### Biotranszformáció

A remimazolám egy észter, amely a főként a májban megtalálható CES-1 enzim által gyorsan metabolizálódik a farmakológiai inaktív CNS7054 karboxilsav-metabolittá.

A remimazolám metabolizmusának fő útvonala a CNS7054 metabolittá történő átalakulás, amely azután kis mértékben tovább metabolizálódik hidroxiláció és glükuronidáció révén. A CNS7054 metabolittá történő átalakulást a májban lévő karboxil-észterázok (főként az 1A típus) mediálják; a citokróm P450 enzimek nem járulnak hozzá számottevően.

*In vitro* vizsgálatok nem mutattak ki bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a remimazolám vagy a CNS7054 gátolná a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 és CYP2C8 citokróm P450 izoenzimeket. A gyógyszer emberben nem indukálja a fő indukálható P450 izoenzimeket (1A2, 2B6 és 3A4). *In vitro* vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a CES-inhibitorok és -szubsztrátok klinikailag releváns mértékben befolyásolnák a remimazolám metabolizmusát. A remimazolám nem volt releváns szubsztrátja a humán gyógyszertranszporterek egy panelének (OATP1B1, OATP1B3, BCRP és MDR1 (=P-glikoprotein)). Ugyanez érvényes a CNS7054-re is, amelyet MRP2-4-re teszteltek. Ezzel szemben a CNS7054 az MDR1 és a BCRP szubsztrátjának bizonyult. Sem a remimazolám, sem a CNS7054 esetében nem észlelték az OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP és MDR1 humán gyógyszertranszporterek gátlását vagy releváns gátlását.

### Elimináció

A remimazolám átlagos eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2\beta}$ ) 7–11 perc. A clearance magas ( $68 \pm 12$  l/óra), és nem függ össze a testtömeggel. Egészséges alanyoknál a remimazolám adagjának legalább 80%-a 24 órán belül kiürül a vizelettel CNS7054 formájában. Remimazolámot az eredeti formájában csak nyomokban (< 0,1%) mutattak ki a vizeletben.

### Linearitás

Önkéntes személyek vizsgálatakor a remimazolám adag vs. remimazolám maximális plazmakoncentráció ( $C_{\max}$ ) és teljes expozíció ( $AUC_{0-\infty}$ ) adatok a dózissal arányos kapcsolatra utaltak a 0,01 mg/ttkg–0,5 mg/ttkg dózistartományban.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Az életkornak nincs jelentős hatása a felületes szedálás céljából alkalmazott remimazolám farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Az enyhétől a végstádiumig terjedő súlyosságú (de dialízist nem igénylő) vesekárosodás nem módosította a remimazolám farmakokinetikáját (még azoknál a betegeknél sem, akiknél a glomeruláris filtrációs ráta [GFR] kevesebb mint 15 ml/perc) (lásd 4.2 pont).

### *Májkárosodás*

A májfunkció súlyos károsodása csökkentette a clearance-t, és ennek következtében hosszabb volt a szedáció megszűnéséig eltelt időtartam (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az alábbi mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban nem észlelték, de állatkísérletekben jelentkeztek a klinikai gyakorlathoz hasonló koncentrációk befecskendezésekor:

A punkciós eljárás során az érfal mechanikai irritációja által okozott elsődleges elváltozásokat súlyosbíthatja, ha a remimazolámot 1–2 mg/ml-nél nagyobb koncentrációjú infúzióban, illetve 5 mg/ml-nél nagyobb koncentrációjú bólusban alkalmazzák.

### Reprodukció és fejlődés

A maximális tolerálható dózissal végzett, reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a készítmény hatással lenne a hímek vagy nőtények termékenységre, illetve a reprodukciós funkció paramétereire. Patkányokkal és nyulakkal végzett embriotoxicitási vizsgálatokban még a legmagasabb dózisoknál is, amelyek már maternális toxicitást mutattak, csak marginális embriotoxikus hatásokat figyeltek meg (csökkent magzati testtömeg, valamint a korai és teljes magzati reszorpció gyakoriságának enyhe emelkedése). A remimazolám és fő metabolitja kiválasztódott a patkányok és nyulak anyatejébe. Az inaktív fő metabolitot, a CNS7054-t kimutatták szoptatással táplált nyúlivadékok plazmájában, de nem ismert, hogy a remimazolám átjut-e a tejen keresztül a szopósnyulak szervezetébe.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

injekcióhoz való dextrán 40  
laktóz-monohidrát  
sósav (a pH beállításához)  
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

A Byfavo és azzal együtt alkalmazott oldatok közötti inkompatibilitás kicsapódást/zavarosságot eredményezhet, ami az érrendszeri hozzáférési hely elzáródását okozhatja. A Byfavo nem kompatibilis Ringer-laktát (más néven összetett nátrium-laktát vagy Hartmann), Ringer-acetát és Ringer-bikarbonát oldatos infúzióval, valamint más lúgos kémhatású oldatokkal, mivel a készítmény oldhatósága alacsony 4-es vagy nagyobb pH-érték mellett.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy alkalmazható együtt ugyanazon infúziós vezetéken keresztül.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Felbontatlan injekciós üvegek

4 év

### Stabilitás feloldás után, felhasználásra kész állapotban

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban 20°C – 25°C között 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg bróm-butil gumidugóval és alumínium zárral, valamint kék polipropilén lepattintható kupakkal.

Kiszerelés: 10 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

##### Használati utasítás

A Byfavo-t az alkalmazás előtt aszeptikus körülmények között kell feloldani.

A Byfavo-t 8,2 ml mennyiségű, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadásával kell feloldani. Az elkészített oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga, gyakorlatilag mentes a látható szemcséktől, és 2,5 mg/ml remimazolámot tartalmaz. Az oldatot meg kell semmisíteni, ha látható szemcséket tartalmaz vagy elszíneződött. A Byfavo kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. Felbontás után az injekciós üveg tartalmát általában azonnal fel kell használni (6.3 pont). Az alkalmazással kapcsolatos utasításokat lásd a 4.2 pontban.

##### Alkalmazás más folyadékokkal

A Byfavo 0,9%-os nátrium-kloridban való feloldása esetén az alábbi folyadékokkal bizonyítottan kompatibilis:

glükóz 5% (m/V%) intravénás infúzió;

glükóz 20% (m/V%) oldatos infúzió;

nátrium-klorid 0,45% (m/V%) és glükóz 5% (m/V%) oldatos infúzió;

nátrium-klorid 0,9% (m/V%) intravénás infúzió;

Ringer-oldat (nátrium-klorid 8,6 g/l, kálium-klorid 0,3 g/l, kalcium-klorid-dihidrát 0,33 g/l)

##### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország  
Tel.: +800 4453 4453  
e-mail: info@paion.com

**8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1505/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. november 17

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Byfavo 50 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg remimazolámnak megfelelő remimazolám-bezilátot tartalmaz injekciós üvegenként.

A feloldás után 5 mg remimazolámot tartalmaz a koncentrátum millilitereinként.

A végleges, 1-2 mg/ml-es koncentráció eléréséhez hígítani kell.

### Ismert hatású segédanyag

198 mg injekcióhoz való dextrans 40-et tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy csaknem fehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az 50 mg-os remimazolám felnőttek intravénás bevezetéséhez és általános anesztézia fenntartásához javallott.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A remimazolámot csak az anesztéziában képzett egészségügyi szakember adhatja be kórházakban vagy megfelelően felszerelt rendelőkben.

A keringési és légzésfunkciókat folyamatosan monitorozni kell (pl. elektrokardiogram [EKG], pulzoximéter), és mindig azonnal elérhetőnek kell lennie a légutak fenntartására, mesterséges lélegeztetésre szolgáló eszközöknek vagy egyéb újraélesztő berendezéseknek (lásd 4.4 pont).

### Adagolás

A Byfavo dózist a beteg terápiás válasza és az alkalmazott premedikáció alapján egyénre kell szabni. Általában kiegészítő opioid analgesztikumokat adnak a Byfavo-val együtt.

### Az anesztézia bevezetése

A remimazolám infúziós sebességét 6 mg/percre kell beállítani, és a beteg terápiás válaszána monitorozása szükséges az anesztézia kialakulásának klinikai jeleinek megjelenéséig, és szükség esetén maximum 12 mg/percre is feltitrálható.

A legtöbb felnőtt betegnek valószínűleg 10-40 mg Byfavo-ra van szüksége.

### Az anesztézia fenntartása

Az anesztéziát a remimazolám folyamatos infúzióban történő adásával tartják fenn.

Az anesztézia fenntartásához a javasolt kezdő dózis 1 mg/perc remimazolám 0,1–2,5 mg/perc tartománnyal a klinikai megítélés alapján, az elégséges anesztézia fenntartásához.

Az anesztézia fenntartásához folyamatban lévő infúzió alatt további 6 mg-os bolusok adhatók egy percen túl a klinikai előírások szerint. Legfeljebb három (3) bolus adható 60 percen belül legalább 5 perces időközökkel.

A műtét vége felé (azaz 15 perccel a vége előtt) a remimazolám dózis titrálható lefelé az anesztézia hatásából történő gyorsabb felébredés elősegítése érdekében.

#### Különleges betegcsoportok

*Idősek, Amerikai Aneszteziológusok Társasága fizikális állapot (ASA-PS) III-IV. státuszú vagy 50 kg alatti testtömegű betegek*

Az idősek betegek és az ASA-PS III-IV. státuszú betegek érzékenyebbek lehetnek az anesztetikumok hatásaira. Ezért a remimazolám alkalmazása előtt kiemelten fontos a 65. életévüket betöltött és/vagy ASA-PS III-IV. státuszú – különösen az alacsony testtömegű (<50 kg) – betegek általános állapotának alapos kiértékelése, amikor döntést hoznak az ilyen betegek egyénre szabott dózismódosításairól (lásd 4.4 pont). Meg kell fontolni a kezdő dózis alacsonyabb dózistartományban történő adását.

#### *Veseelégtelenség*

Semmilyen fokú veseelégtelenség esetén sincs szükség az adag módosítására (még azon betegeknél sem, akiknél a glomeruláris filtrációs ráta [GFR] kevesebb mint 15 ml/perc).

#### *Májelégtelenség*

A remimazolámot metabolizáló enzim (karboxil-észteráz 1 [CES1]) túlnyomórészt a májban található, és minél magasabb stádiumú májelégtelenség áll fenn, annál nagyobb a hatása a remimazolám-clearance-re (lásd 5.2 pont). Nem szükséges az adag módosítása enyhe (Child-Pugh 5 vagy 6 pontszámú) vagy mérsékelten súlyos (Child-Pugh 7–9 pontszámú) májelégtelenségben szenvedő betegeknél. Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh 10–15 pont; a klinikai vizsgálatokban részt vevő mindössze 3 ilyen alanytól származó adatok alapján) a klinikai hatások kifejezettebbek lehetnek és hosszabb ideig tarthatnak, mint egészséges alanyoknál. Az adag módosítása nem szükséges, de gondos figyelmet kell fordítani a titráló dózisok időzítésére, és az ilyen betegeknél a remimazolámot különösen óvatosan kell titrálni a kívánt hatás eléréséig (lásd 4.4 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A remimazolám biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### *Egyéb populációk*

A remimazolám biztonságosságát és hatásosságát intrakraniális műtéten áteső és korábban fennálló kognitív betegségekben szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A remimazolám intravénásan alkalmazandó. Alkalmazás előtt a remimazolámot fel kell oldani és hígítani kell 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására, valamint a más folyadékokkal történő alkalmazására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, más benzodiazepinekkal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.  
Instabil myasthenia gravis.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Kardiorespiratorikus mellékhatások

A remimazolám alkalmazásával kapcsolatban kardiorespiratorikus mellékhatásokról, így légzésdepresszióról, bradycardiáról és hypotenzióról számoltak be. A remimazolám alkalmazásához a szívfrekvencia átmeneti emelkedése társulhat (10–20 bpm mértékben), amely az adagolás kezdetétől számítva akár már 30 másodperc múlva jelentkezhet. A szívfrekvencia ezen emelkedése egybeesik a vérnyomás csökkenésével, és ez megzavarhatja a szívfrekvencián alapuló QT-korrekciót, ami a QTcF kismértékű megnyúlásához vezethet az adagolást követő első néhány percben. Különösen figyelmesen kell eljárni az idős (65. életévüket betöltött) betegeknél, a gyengült légzésfunkciójú és/vagy szív működésű betegeknél, illetve a gyenge általános állapotú betegeknél (lásd 4.2 pont).

##### Egyidejű alkalmazás opioidokkal

A remimazolám és opioidok egyidejű alkalmazása légzésdepressziót, kómát és halált okozhat. Óvatosság javasolt a hosszabb ideig opioidokat alkalmazó betegeknél; nem szabad azt feltételezni, hogy ezek a hatások enyhék lesznek (lásd 4.5 pont).

##### Egyidejű alkalmazás alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal

Kerülni kell a remimazolám alkohollal vagy központi idegrendszeri depresszánsokkal való egyidejű alkalmazását. Az alkoholfogyasztást a remimazolám alkalmazását megelőző 24 órában kerülni kell. Az egyidejű alkalmazás ugyanis növelheti a remimazolám klinikai hatásait, beleértve a légzésdepressziót (lásd 4.5 pont).

##### Központi idegrendszeri depresszáns tartós alkalmazása

Azoknál a betegeknél, akik – például insomnia vagy szorongásos zavarok miatt – tartós benzodiazepin-kezelésben részesülnek, tolerancia alakulhat ki a remimazolám szedatív/hipnotikus hatásaival szemben. Ezért a remimazolám nagyobb kumulatív dózisára lehet szükség az anesztézia kívánt szintjének eléréséhez. Hasonló hatás figyelhető meg más központi idegrendszeri depresszánsokkal. Javasolt, hogy kövessék a 4.2 pontban leírt titrálási sémát, majd folytassák a titrálást a beteg szedálásra adott válasza alapján, amíg el nem érik a kívánt mélységű anesztéziát (lásd 4.5 pont).

##### Megfigyelés

A remimazolámot csak az anesztéziában képzett egészségügyi szakember adhatja be, olyan környezetben, ahol rendelkezésre áll a légzés- és kardiovaszkuláris funkció monitorozásához és támogatásához szükséges összes berendezés. A remimazolámot beadó személynek megfelelően képzettnek kell lennie a várható mellékhatások észlelésében és kezelésében, beleértve a kardiopulmonális újraélesztést (lásd 4.2 pont). Az orvosnak tisztában kell lennie azzal is, hogy a betegeknél jellemzően mennyi idő után szűnik meg a remimazolám és az egyidejűleg alkalmazott opioidok hatása, ahogy ez a klinikai vizsgálatokból kiderült (lásd 5.1 pont), és figyelembe kell vennie azt is, hogy ez az idő eltérő lehet az egyes betegeknél. A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani mindaddig, amíg az egészségügyi szakember úgy nem ítéli meg, hogy a beteg már kellően magához tért.

##### Amnézia

A remimazolám anterográd amnéziát okozhat. A hosszabb amnézia a járóbeteg-ellátás keretében kezelt betegeknél okozhat problémákat, akik terv szerint a beavatkozást követően hazamennek. A remimazolám alkalmazása után a betegek állapotát fel kell mérni, továbbá csak megfelelő orvosi tanácsadás és támogatás mellett szabad őket a kórházból vagy a rendelőből hazaengedni.

### Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a csökkent clearance miatt a klinikai hatások erősebbek lehetnek és hosszabb ideig tarthatnak (lásd 5.2 pont). Ezek a betegek hajlamosabbak lehetnek a légzésdepresszióra (lásd 4.8 pont).

### Myasthenia gravis

Különösen óvatosan kell eljárni, ha a remimazolámot myasthenia gravisban szenvedő betegnek adják (lásd 4.3 pont).

### Gyógyszerrel való visszaélés és fizikai függőség

A remimazolám abúzus- és dependencia-indukáló potenciállal rendelkezik. Ezt a remimazolám felírásánál vagy beadásánál figyelembe kell venni, ha a helytelen használat vagy abúzus fokozott kockázata áll fenn.

### Delírium

Különböző publikált, műtéthez vagy mély szedáláshoz az intenzív osztályon használt szedatívumokkal és anesztetikumokkal végzett vizsgálatokban 4-53,3% közötti előfordulási gyakorisággal jelentették posztoperatív delírium és kapcsolódó neuropszichiátriai események előfordulását. A kockázati tényezők közé tartoznak többek között az idős életkor, a korábban fennálló kognitív rendellenességek, az anesztézia vagy szedálás időtartama és mélysége, a hosszabb ideig ható benzodiazepinek nagyobb dózisa, az anyagcserebetegségek, mint a diabetes, az elektrolitrendellenességek, a hypoxia, a hypercapnia, a hypotensio és a fertőzések. Mivel nem egyértelmű, hogy a remimazolám önmagában okoz-e posztoperatív delíriumot vagy hozzájárul-e a posztoperatív delírium kockázatához, ezért a legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni. Ha posztoperatív delírium fordul elő, a delírium megfelelő kezelése mellett minden beazonosítható kockázati tényezőt megfelelően kezelni kell. A betegeket nem szabad elbocsátani a kogníció teljes helyreállása előtt, pl. balesetek potenciális kockázata miatt.

### Paradox reakciók

Benzodiazepinek alkalmazásával kapcsolatban paradox reakciók előfordulását jelentették, amilyen az agitáció, önkéntelen mozgások (beleértve a tónusos vagy klónusos görcsrohamokat és izomremegést), hiperaktivitás, ellenséges viselkedés, düh, agresszivitás, paroxizmális izgalom és tettlegesség. Ezen reakciók előfordulása valószínűbb idősebb betegeknél, valamint nagy dózisok alkalmazása során és/vagy amikor gyorsan adják be az injekciót.

### A gyógyszer hosszú ideig tartó hatása

A remimazolám hosszú ideig tartó hatását (szedáció időtartama, tájékozódóképesség visszanyeréséig eltelt idő) figyelték meg a műtét után néhány betegnél a remimazolám alkalmazásának végét követően. Ez gyakrabban fordult elő idős (>65 éves) betegeknél, valamint azoknál, akiknek a státusza ASA III-IV volt, illetve akik nagyobb dózist kaptak a remimazolámból az anesztézia utolsó órájában (lásd 4.8 pont).

### Segédanyagok

Ez a gyógyszer 198 mg injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz 50 mg-os injekciós üvegenként. A dextránok egyes betegeknél anafilaxiás/anafilaktoid reakciókat okozhatnak.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatások

A remimazolámot az 1A típusú karboxil-észteráz metabolizálja. *In vivo* gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek. Az *in vitro* adatok összefoglalása az 5.2 pontban található.

### Farmakodinámiás gyógyszerkölsönhatások

*Fokozott szedáció központi idegrendszeri depresszánsokkal és opioidokkal való együttes alkalmazás esetén*

A remimazolám opioidokkal és központi idegrendszeri depresszánsokkal (beleértve az alkoholt) való együttes alkalmazása valószínűleg fokozza a szedációt és a kardiorespiratorikus depressziót. Ilyen szerek például az opiátszármazékok (fájdalomcsillapítóként, köhögéscsillapítóként vagy szubsztitúciós kezelésként alkalmazva), az antipszichotikumok, más benzodiazepinek (szorongáscsökkentőként vagy altatóként alkalmazva), a barbiturátok, a propofol, a ketamin, az etomidát, a szedatív antidepresszánsok, a régebbi H1-antihisztaminok, valamint a centrálisan ható antihipertenzív gyógyszerek.

A remimazolám és opioidok egyidejű alkalmazása erős szedációt és légzésdepressziót eredményezhet. A betegeket monitorozni kell, figyelve az esetleges légzésdepressziót és a szedáció/anesztézia mélységét (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az alkoholfogyasztást kerülni kell a remimazolám alkalmazása előtti 24 órában, mivel jelentősen fokozhatja a remimazolám szedatív hatását (lásd 4.4 pont).

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

A remimazolám terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, illetve korlátozott mennyiségű információ (kevesebb mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Byfavo alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a remimazolám és a fő metabolitja (CNS7054) kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a remimazolám és a CNS7054 kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre vagy csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni, ezért a remimazolám szoptató anyáknál történő alkalmazása kerülendő. Ha mégis szükséges a remimazolám adása, javasolt a szoptatást szüneteltetni az alkalmazás leállítását követő 24 órában.

### Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a remimazolám termékenységre kifejtett hatásairól. Állatkísérletekben a remimazolám-kezelés nem volt hatással a párzásra vagy a termékenységre (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A remimazolám nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A remimazolám beadása előtt a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet, amíg teljesen el nem múlik a gyógyszer hatása. A kezelőorvos dönt

arról, hogy a beteg mikor mehet haza, illetve mikor folytathatja napi tevékenységeit. Javasolt, hogy a beteg kapjon megfelelő tanácsokat és támogatást, amikor a beavatkozás után hazamegy (lásd 4.4 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az általános anesztéziához intravénás remimazolámot kapó betegeknél leggyakrabban előforduló mellékhatások a hypotensio (51%), a hányinger (22,1%), a hányás (15,2%) és a bradycardia (12,8%). Biztonsági óvintézkedéseket kell tenni a hypotensio és a bradycardia klinikai gyakorlatban való előfordulásának kezelésére (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az általános anesztézia céljából alkalmazott intravénás remimazolámmal összefüggésben megfigyelt mellékhatások az alábbi 1. táblázatban találhatók a MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint. Az adott gyakorisági csoporton belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása**

|                                                                                               |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek<br>Nem ismert                                            | Anaphylaxiás reakció                                               |
| Pszichiátriai kórképek<br>Gyakori                                                             | Izgatottság                                                        |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek<br>Gyakori                                                | Fejfájás<br>Szédülés                                               |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek<br>Nagyon gyakori                             | Bradycardia <sup>1*</sup>                                          |
| Érbetegségek és tünetek<br>Nagyon gyakori                                                     | Hypotensio <sup>2*</sup>                                           |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek<br>Gyakori<br>Nem gyakori     | Légzésdepresszió <sup>3*</sup><br>Csuklás                          |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek<br>Nagyon gyakori<br>Nagyon gyakori<br>Nem gyakori     | Hányinger<br>Hányás<br>Glossoptosis                                |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók<br>Gyakori<br>Gyakori<br>Nem gyakori | Hidegrázás<br>Megnyúlt gyógyszerhatás <sup>4*</sup><br>Hypothermia |

<sup>1</sup> A „bradycardia” megnevezés a következő azonosított eseményeket foglalja össze: bradycardia, sinus bradycardia, csökkent szívfrekvencia.

<sup>2</sup> A „hypotensio” megnevezés a következő azonosított eseményeket foglalja össze: hypotensio, procedurális hypotensio, posztprocedurális hypotensio, vérnyomás csökkenése, csökkent átlagos artériás vérnyomás, ortosztatikus hypotensio és ortosztatikus intolerancia.

<sup>3</sup> A „légzésdepresszió” megnevezés a következő azonosított eseményeket foglalja össze: hypoxia, csökkent légzésszám, dyspnoe, csökkent oxigénszaturáció, hypopnoe, légzésdepresszió, respiratorikus rendellenesség.

<sup>4</sup> A megnyúlt gyógyszerhatás a következő azonosított eseményeket foglalja össze: késleltetett felépülés az anesztéziából, aluszékonyság és megnyúlt terápiás hatás.

\* Lásd az „Egyes kiválasztott mellékhatások leírása” című részt.

## Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A hypotensio, légzésdepresszió és bradycardia megnevezéssel jelentett mellékhatások olyan orvosi fogalmak, amelyek többféle eseményt foglalnak magukba (lásd a 1. táblázat alatti 1–3. lábjegyzetet). Az alábbi 2. táblázatban azok a mellékhatások szerepelnek súlyosság szerint, amelyekről a remimazolámot kapó betegek legalább 1%-ánál beszámoltak:

**2. táblázat: Kiválasztott mellékhatások**

| Mellékhatás<br>Jelentett esemény<br>megnevezése | Enyhe | Közepes | Súlyos |
|-------------------------------------------------|-------|---------|--------|
| Bradycardia                                     |       |         |        |
| Bradycardia                                     | 6,1%  | 3,7%    | 0,3%   |
| Csökkent szívfrekvencia                         | 1,2%  | 0,6%    | 0%     |
| Hypotensio                                      |       |         |        |
| Vérnyomás csökkenése                            | 18%   | 2,1%    | 0%     |
| Hypotensio                                      | 14,8% | 9,7%    | 0,6%   |
| Átlagos artériás vérnyomás<br>csökkenése        | 3%    | 0,1%    | 0%     |
| Precedurális hypotensio                         | 2,5%  | 0,6%    | 0%     |
| Légzésdepresszió                                |       |         |        |
| Oxigénszaturáció csökkenése                     | 3,7%  | 0,7%    | 0,3%   |
| Hypoxia                                         | 3%    | 0,3%    | 0%     |

## Egyéb különleges betegcsoportok

### *Idős és/vagy ASA-PS III-IV. státuszú betegek*

#### *Szív- és légzésszervi események*

Kontrollos klinikai vizsgálatokban végzett általános anesztézia során a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest a 65. életévüket betöltött betegeknél nagyobb gyakorisággal fordultak elő a hypotensio megnevezés alá besorolt események (64,2%, illetve 35,4%), a légzésdepresszió (11,6%, illetve 5,8%) és bradycardia (19%, illetve 4,5%) megnevezés alá besorolt események (11,6%, illetve 5,8%). Emellett az ASA-PS I-II. státuszú betegekhez képest az ASA-PS III-IV. státuszú betegeknél is nagyobb gyakorisággal fordult elő hypotensio (70,2%, illetve 32,6%), légzésdepresszió (15,7%, illetve 2,4%) és bradycardia (18,1%, illetve 6,9%) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### *Hosszú ideig tartó szedálás*

Kontrollos vizsgálatokban általános anesztéziánál a 65. életévét betöltő betegek esetében a megnyúlt gyógyszerhatás kifejezés alatt csoportosított események nagyobb gyakorisággal fordultak elő (11% a 2,3%-hoz képest), mint a 65 év alatti betegeknél. Az ASA-PS III-IV státuszú betegeknél szintén gyakoribb volt a megnyúlt gyógyszerhatás (12,7% az 1,2%-hoz képest), mint az ASA-PS I-II státuszú betegek esetén (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodás*

A kifejezetten a remimazolám májkárosodás esetén történő alkalmazását értékelő klinikai vizsgálatba bevont, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő 8 beteg közül 2 betegnél, míg a súlyos májkárosodásban szenvedő 3 beteg közül 1 betegnél számoltak be légzésdepresszióról (hypoxia vagy csökkent oxigénszaturáció) (lásd 4.2 pont).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

A remimazolám túladagolásának tünetei várhatóan a farmakológiai hatásainak fokozódásaként jelentkeznek; a következő jelek közül egy vagy több is előfordulhat: hypotensio, bradycardia és légzésdepresszió.

### A túladagolás kezelése

Monitorozni kell a beteg életfunkciós paramétereit, és szupportív intézkedéseket kell kezdeni a beteg klinikai állapota alapján, beleértve a légútbiztosítást, az elégséges légzés fenntartását, valamint a megfelelő intravénás hozzáférés biztosítását. A betegeknél különösen a kardiorespiratorikus, illetve a központi idegrendszeri hatások tehetik szükségessé a tüneti kezelést.

A flumazenil, amely egy specifikus benzodiazepin-receptor blokkoló, a benzodiazepinek szedatív hatásainak teljes vagy részleges visszafordítására javallott, és alkalmazható olyan esetekben, amikor ismert vagy gyanított remimazolám-túladagolás történt.

A flumazenil alkalmazása nem helyettesíti a benzodiazepin-túladagolás megfelelő kezelését, csupán kiegészíti azt. A flumazenil csak a benzodiazepin által előidézett hatásokat közömbösíti, az egyidejűleg alkalmazott többi gyógyszerét (például az opioidokét) nem.

A flumazenillel kezelt betegeket a kezelést követően megfelelő ideig monitorozni kell, nem lép-e fel újból szedáció, légzésdepresszió vagy a benzodiazepin egyéb hatása. Mivel azonban a flumazenil eliminációs felezési ideje hozzávetőleg megegyezik a remimazoláméval, a flumazenil alkalmazását követő újbóli szedáció kockázata alacsony.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Pszicholeptikumok, altatók és nyugtatók, ATC kód: N05CD14.

### Hatásmechanizmus

A remimazolám egy ultrarövid hatású benzodiazepin szedatívum/hipnotikum. A remimazolám központi idegrendszerre gyakorolt hatása az intravénásan beadott adagtól és más gyógyszerek jelenlététől vagy hiányától függ. A remimazolám nagy affinitással kötődik az „A” típusú gamma-aminovajsav- [ $\text{GABA}_A$ ] receptorok benzodiazepin-kötőhelyeihez, míg karboxilsav metabolitja (CNS7054) körülbelül 300-szor alacsonyabb affinitással kötődik ezekhez a receptorokhoz. A remimazolám nem mutat egyértelmű szelektivitást a  $\text{GABA}_A$ -receptor altípusai között.

### Farmakodinámiás hatások

A remimazolám elsődleges farmakodinámiás hatása a szedáció és hipnózis.

Egészséges fiatal felnőtteknél 0,05–0,075 mg/ttkg egyszeri bólus adagtól kezdve figyelhető meg szedáció, amely már 1–2 perccel a beadás után megkezdődik. Az enyhe vagy közepes szedáció indukálásához 0,2 mikrogramm/ml körüli plazmaszint társul. Eszméletvesztés észlelhető időseknél 0,1 mg/ttkg adagnál, egészséges fiatal felnőtteknél pedig 0,2 mg/ttkg adagnál, ekkor a plazmakoncentráció körülbelül 0,65 mikrogramm/ml. Az anesztézia fenntartása közben a

remimazolám plazmakoncentrációja normál esetben 1 µg/ml tartományban volt remifentanil együttes alkalmazása során. A teljes éberségig eltelt idő 0,075 mg/ttkg remimazolám esetében 10 perc volt.

A remimazolám anterográd amnéziát idézhet elő a beadás után, ami megakadályozza, hogy a betegek emlékezzenek az eljárás alatt bekövetkező eseményekre.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A remimazolám hatásossága két kulcsfontosságú (pivótális) vizsgálaton alapul: a CNS7056-022 és ONO-2745-05 számú vizsgálatban vegyes elektív műtéten áteső (20–91 év közötti életkorú) ASA-PS I–IV. státuszú felnőtt betegek vettek részt. A remimazolám adatbázisa emellett további, propofol-kontrollos klinikai vizsgálatokat is magában foglal szívűműtétek esetén (CNS7056-010 és CNS7056-011).

ONO-2745-05: Ez egy IIb/III. fázisú munticentrikus, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálat volt, amely a remimazolámot hasonlította össze a propofollal ASA I. vagy II. osztályú sebészeti betegek esetében, akik általános anesztézián estek át. A vizsgálatot Japánban folytatták le. A remimazolámot 6 mg/ttkg/óra (n=158) vagy 12 mg/ttkg/óra (n=156) dózisban alkalmazták folyamatos intravénás infúzióban az eszméletvesztésig. Az eszméletvesztés után 1 mg/ttkg/óra dózissal folyamatos intravénás infúziót indítottak, amely után az infúzió sebességét az adott személy általános állapotának monitorozása alapján a megfelelő értékre állították be (a maximális engedélyezett dózis 2 mg/ttkg/óra) a műtét végéig.

CNS7056-022: Ez egy európai, megerősítő vizsgálat volt a remimazolám nem inferior hatásosságának és szuperior hemodinamikai stabilitásának meghatározására a propofollal összehasonlítva, elektív műtételnél történő általános anesztézia bevezetése és fenntartása során az ASA III-IV. osztályú betegek esetében. A betegeket véletlenszerűen sorolták be a remimazolám- (n=270) vagy propofol-karba (n=95). A remimazolámot 6 mg/perc dózisban adták 3 percig, majd 2,5 mg/perc dózisban 7 percig, és további 10 percig 1,5 mg/perc dózisban. Ezért az általános anesztéziát 1 mg/perc infúziós sebességgel tartották fenn 0,7-2,5 mg/perc tartományon belül az adott beteg általános állapotának monitorozása alapján a műtét végéig.

A pivótális klinikai vizsgálatokban az elsődleges végpont meghatározása az alábbi volt:

- Az általános anesztézia fenntartási idejének százaléka  $\leq 60$  Narcotrend indexszel (NCI) (CNS7056-022)
- Az alábbi 3 változó összetétele szerint értékelt általános anesztézia funkcionális képessége: „intraoperatív ébredés vagy előhívás”, „sürgősségi szedálás szükségessége más szedatívumokkal” és „testmozgás”. (ONO-2745-05).

Az elsődleges végpontot mindkét klinikai vizsgálatban elérték (lásd 3. táblázat). A remimazolám összes dózisa nem inferior volt a propofolhoz képest.

### **3. táblázat: Elsődleges végpontok a pivótális klinikai vizsgálatokból**

|                                            | CNS7056-022       |      | ONO-2745-05       |                    |      |
|--------------------------------------------|-------------------|------|-------------------|--------------------|------|
|                                            | RMZ6 <sup>1</sup> | PROP | RMZ6 <sup>2</sup> | RMZ12 <sup>3</sup> | PROP |
| Lehetőség általános anesztetikumként       | -                 | -    | 100%              | 100%               | 100% |
| Átlagos idő $\leq 60$ Narcotrend indexszel | 95%               | 99%  | -                 | -                  | -    |

Bevezető dózis 6 mg/perc (1), 6 mg/ttkg/óra (2) vagy 12 mg/ttkg/óra (3); RMZ; remimazolám, PROP; propofol

A CNS7056-022 esetében a legfontosabb másodlagos végpont a hemodinamikai stabilitás volt, melyet abszolút vagy relatív hypotensióként vagy vazopresszor alkalmazásként értékelték. Ezt a műtét kezdete előtti időszakban értékelték és a 4. táblázat foglalja össze. A remimazolámmal kezelt betegeknél kevesebb átlagos artériás vérnyomás (MAP) esemény (1 percig 65 Hgmm alatt) fordult elő, és kevesebb vazopresszor adagolási esemény történt.

**4. táblázat: Másodlagos végpontok a III. fázisú CNS7056-022 klinikai vizsgálatban**

| Végpontot                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Remimazolám<br>N = 270                                                            | Propofol<br>N = 95                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MAP &lt; 65 Hgmm</b><br>MAP <65 Hgmm a vizsgálati készítmény beadásának kezdetétől számított első 15 percen belül, az első több mint 1 percig tartó bőrmetszés után tapasztalt események száma<br>Átlag ± Standard deviáció (SDV)<br>95%-os CI<br>Medián (minimum; maximum)<br>A legkisebb négyzetek átlagának különbsége a kezelések között (95%-os CI) | <br><br>6,62 ± 6,604<br>(5,83–7,41)<br>5 (2; 10)<br><br>1,9292 (0,2209–3,6375)    | <br><br>8,55 ± 8,944<br>(6,75–10,4)<br>6 (3; 11)<br><br>5,8009 (2,5610–9,0409)    |
| <b>Norepinefrin alkalmazása</b><br>Norepinefrin bolusok vagy infúzió vagy több mint 2 percig történő folyamatos infúzió beadása során tapasztalt események száma<br>Átlag ± Standard deviáció<br>95%-os CI<br>Medián (minimum; maximum)<br>A legkisebb négyzetek átlagának különbsége a kezelések között (95%-os CI)                                        | <br><br>14,06 ± 13,540<br>(12,4–15,7)<br>12 (0; 63)<br><br>5,8009 (2,5610–9,0409) | <br><br>19,86 ± 14,560<br>(16,9–22,8)<br>21 (0; 66)<br><br>5,8009 (2,5610–9,0409) |
| <b>MAP &lt; 65 Hgmm ÉS/VAGY norepinefrin alkalmazása</b><br>Események száma<br>Átlag ± Standard deviáció<br>95%-os CI<br>Medián (minimum; maximum)<br>A legkisebb négyzetek átlagának különbsége a kezelések között (95%-os CI)                                                                                                                             | <br><br>20,68 ± 16,444<br>(18,7–22,6)<br>21 (0; 68)<br><br>7,7301 (3,8090–11,651) | <br><br>28,41 ± 17,468<br>(24,9–31,9)<br>30 (0; 75)<br><br>7,7301 (3,8090–11,651) |

MAP = átlagos artériás vérnyomás

A remimazolám hatásának kialakulásához és megszűnéséhez szükséges időtartamok jellemzésére szolgáltak a másodlagos végpontok, amelyek az egyes eseményekig eltelt időt írták le a pivotális klinikai vizsgálatokban. Minden egyes vizsgálatban az ébredési végpontokig eltelt idő kicsit hosszabb a remimazolám-csoportokban, mint a propofol-csoportban (5. táblázat).

**5. táblázat: Bevezetési és ébredési végpontok III. fázisú klinikai vizsgálatokban**

| Medián idő                                                                                                    | CNS 7056-022                                                       |                                                                 | ONO-2745-05                                                                 |                                                                            |                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               | RMZ <sup>1</sup>                                                   | PROP <sup>4</sup>                                               | RMZ <sup>62</sup>                                                           | RMZ12 <sup>3</sup>                                                         | PROP                                                                    |
| Bevezetési végpontok                                                                                          |                                                                    |                                                                 |                                                                             |                                                                            |                                                                         |
| - Az eszméletvesztésig eltelt idő<br>Betegek száma (n)<br>95%-os CI<br>Q1; Q3<br>Min; Max                     | 2,5 perc<br><br>268<br>2,5–2,8 perc<br>2,0; 3,3 perc<br>nincs adat | 3 perc<br><br>95<br>3,0–3,2 perc<br>2,5; 3,7 perc<br>nincs adat | 100,5 másodperc<br><br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>24; 165 másodperc | 87,5 másodperc<br><br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>30; 170 másodperc | 80 másodperc<br><br>75<br>nincs adat<br>nincs adat<br>17; 280 másodperc |
| Ébredési végpontok<br>A vizsgálati készítmény beadásának leállításától az                                     |                                                                    |                                                                 |                                                                             |                                                                            |                                                                         |
| extubálásig eltelt idő<br>Betegek száma (n)<br>95%-os CI<br>Q1; Q3<br>Min; Max                                | 12 perc<br>263<br>11–13 perc<br>8; 18 perc<br>nincs adat           | 11 perc<br>95<br>10–12 perc<br>8; 15 perc<br>nincs adat         | 15,5 perc<br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>3; 104 perc                 | 18 perc<br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>2; 58 perc                   | 12 perc<br>75<br>nincs adat<br>nincs adat<br>3; 42 perc                 |
| - ébredésig eltelt idő <sup>#</sup><br>Betegek száma (n)<br>95%-os CI<br>Q1; Q3<br>Min; Max                   | 15 perc<br>257<br>13–17 perc<br>9; 26 perc<br>nincs adat           | 12 perc<br>95<br>10–13 perc<br>8; 16 perc<br>nincs adat         | 12 perc<br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>1; 87 perc                    | 12 perc<br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>0; 50 perc                   | 10 perc<br>75<br>nincs adat<br>nincs adat<br>0; 24 perc                 |
| - tájékozódásig eltelt idő <sup>##</sup><br>Betegek száma (n)<br>95%-os CI<br>Q1; Q3<br>Min; Max              | 54 perc<br>262<br>47–61 perc<br>31; 88 perc<br>nincs adat          | 30 perc<br>95<br>27–33 perc<br>22; 48 perc<br>nincs adat        | 21 perc<br>149<br>nincs adat<br>nincs adat<br>3; 106 perc                   | 21 perc<br>149<br>nincs adat<br>nincs adat<br>2; 125 perc                  | 14 perc<br>75<br>nincs adat<br>nincs adat<br>4; 86 perc                 |
| - ≥9 módosított Aldrete pontszám eléréséig eltelt idő<br>Betegek száma (n)<br>95%-os CI<br>Q1; Q3<br>Min; Max | 53 perc<br><br>260<br>44–58 perc<br>30; 98 perc<br>nincs adat      | 37 perc<br><br>94<br>28–45 perc<br>21; 88 perc<br>nincs adat    | nincs adat                                                                  | nincs adat                                                                 | nincs adat                                                              |
| - a műtőből történő elbocsátásig eltelt idő<br>Betegek száma (n)<br>95%-os CI<br>Q1; Q3<br>Min; Max           | nincs adat                                                         | nincs adat                                                      | 25 perc<br><br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>4; 144 perc               | 25 perc<br><br>150<br>nincs adat<br>nincs adat<br>5; 125 perc              | 16 perc<br><br>75<br>nincs adat<br>nincs adat<br>5; 87 perc             |

A remimazolám bevezető dózisa (1) 6 mg/perc, (2) 6 mg/ttkg/óra vagy (3) 12 mg/ttkg/óra, (4) propofol-dózis, mely ekvipotens a remimazolámmal

# ONO-2745-05: szem kinyitása; CNS7056-022: szóbeli utasításra adott válasz (MOAA/S≥4)

## ONO-2745-05: születési dátum megmondása; CNS7056-022: térbeli, időbeli, helyzetre és személyre történő orientáció

### Klinikai biztonságosság

A kezelés közben jelentkező nemkívánatos események előfordulási gyakorisága a propofol-kontrollos vizsgálatokban 90,7% volt a kis bevezető dóziszú remimazolám-csoportokban, 83,7% volt a nagy bevezető dóziszú remimazolám-csoportokban és 92,5% volt a propofol-csoportokban. Különösen a hemodinamikai mellékhatások előfordulási gyakorisága volt kisebb a remimazolám-csoportokban a propofol-csoportokhoz képest (6. táblázat).

**6. táblázat: Hemodinamikai instabilitással kapcsolatos mellékhatásokat tapasztaló betegek száma a propofol-kontrollos klinikai vizsgálatokban**

| Betegek összes száma                     | remimazolám<br>N=671    | propofol<br>N=226       |
|------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Mellékhatásokat tapasztaló betegek száma |                         |                         |
| Hypotensio (n/N%) [95%-os CI]            | 344 (51,3%) [47,5–55,0] | 150 (66,4%) [59,0–72,2] |
| Bradycardia (n/N%) [95%-os CI]           | 96 (14,3%) [11,9–17,2]  | 50 (22,1%) [17,2–28,0]  |

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Byfavo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően, általános anesztézia tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A remimazolámot intravénásan adják be.

### Eloszlás

A remimazolám átlagos eloszlási felezési ideje ( $t_{1/2\alpha}$ ) 0,5-2 perc. Az eloszlási térfogata ( $V_d$ ) 0,9 l/ttkg. A remimazolám és fő metabolitja (CNS7054) mérsékelt (~90%) kötődést mutat a plazmafehérjékhez, főként az albuminhoz.

### Biotranszformáció

A remimazolám egy észter, amely a főként a májban megtalálható CES-1 enzim által gyorsan metabolizálódik a farmakológiailag inaktív CNS7054 karboxilsav-metabolittá.

A remimazolám metabolizmusának fő útvonala a CNS7054 metabolittá történő átalakulás, amely azután kis mértékben tovább metabolizálódik hidroxiláció és glükuronidáció révén. A CNS7054 metabolittá történő átalakulást a májban lévő karboxil-észterázok (főként az 1A típus) mediálják; a citokróm P450 enzimek nem járulnak hozzá számottevően.

*In vitro* vizsgálatok nem mutattak ki bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a remimazolám vagy a CNS7054 gátolná a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 és CYP2C8 citokróm P450 izoenzimeket. A gyógyszer emberben nem indukálja a fő indukálható P450 izoenzimeket (1A2, 2B6 és 3A4). *In vitro* vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a CES-inhibitorok és -szubsztrátok klinikailag releváns mértékben befolyásolnák a remimazolám metabolizmusát. A remimazolám nem volt releváns szubsztrátja a humán gyógyszertranszporterek egy panelének (OATP1B1, OATP1B3, BCRP és MDR1 (=P-glikoprotein)). Ugyanez érvényes a CNS7054-re is, amelyet MRP2-4-re teszteltek. Ezzel szemben a CNS7054 az MDR1 és a BCRP szubsztrátjának bizonyult. Sem a remimazolám, sem a CNS7054 esetében nem észlelték az OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP és MDR1 humán gyógyszertranszporterek gátlását vagy releváns gátlását.

## Elimináció

A remimazolám átlagos eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2\beta}$ ) 7–11 perc. A szimulált kontextusérzékeny felezési idő 4 órás infúzió után  $6,6 \pm 2,4$  perc. A clearance magas ( $68 \pm 12$  l/óra), és nem függ össze a testtömeggel. Egészséges alanyoknál a remimazolám adagjának legalább 80%-a 24 órán belül kiürül a vizelettel CNS7054 formájában. Remimazolámot az eredeti formájában csak nyomokban ( $< 0,1\%$ ) mutattak ki a vizeletben.

## Linearitás

Önkéntes személyek vizsgálatakor a remimazolám adag vs. remimazolám maximális plazmakoncentráció ( $C_{\max}$ ) és teljes expozíció ( $AUC_{0-\infty}$ ) adatok a dózissal arányos kapcsolatra utaltak a  $0,01$  mg/ttkg– $0,5$  mg/ttkg dózistartományban.

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

Az életkornak nincs jelentős hatása a remimazolám farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

### *Veseelégtelenség*

Az enyhétől a végstádiumig terjedő súlyosságú (de dialízist nem igénylő) veseelégtelenség nem módosította a remimazolám farmakokinetikáját (még azoknál a betegeknél sem, akiknél a glomeruláris filtrációs ráta [GFR] kevesebb mint 15 ml/perc) (lásd 4.2 pont).

### *Májelégtelenség*

A májfunkció súlyos károsodása csökkentette a clearance-t, és ennek következtében hosszabb volt a szedáció megszűnéséig eltelt időtartam (lásd 4.2 és 4.8 pont).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az alábbi mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban nem észlelték, de állatkísérletekben jelentkeztek a klinikai gyakorlathoz hasonló koncentrációk befecskendezésekor: A punkciós eljárás során az érfal mechanikai irritációja által okozott elsődleges elváltozásokat súlyosbíthatja, ha a remimazolámot  $1-2$  mg/ml-nél nagyobb koncentrációjú infúzióban, illetve  $5$  mg/ml-nél nagyobb koncentrációjú bólusban alkalmazzák.

## Reprodukció és fejlődés

A maximális tolerálható dózissal végzett, reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatok nem mutatták ki, hogy a készítmény hatással lenne a hímek vagy nőtények termékenységre, illetve a reprodukciós funkció paramétereire. Patkányokkal és nyulakkal végzett embriotoxicitási vizsgálatokban még a legmagasabb dózisoknál is, amelyek már maternális toxicitást mutattak, csak marginális embriotoxikus hatásokat figyeltek meg (csökkent magzati testtömeg, valamint a korai és teljes magzati reszorpció gyakoriságának enyhe emelkedése). A remimazolám és fő metabolitja kiválasztódott a patkányok, nyulak és juhok anyatejébe. Az inaktív fő metabolitot, a CNS7054-t kimutatták szoptatással táplált nyúlivadékok plazmájában. Szoptatással táplált bárányok esetében a remimazolám tejjel történő orális alkalmazása elhanyagolható biohasznosulást eredményezett.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

injekcióhoz való dextrán 40  
laktóz-monohidrát  
sósav (a pH beállításához)  
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

### **6.2 Inkompatibilitások**

A Byfavo és azzal együtt alkalmazott oldatok közötti inkompatibilitás kicsapódást/zavarosságot eredményezhet, ami az érrendszeri hozzáférési hely elzáródását okozhatja. A Byfavo nem kompatibilis Ringer-laktát (más néven összetett nátrium-laktát vagy Hartmann), Ringer-acetát és Ringer-bikarbonát oldatos infúzióval, valamint más lúgos kémhatású oldatokkal, mivel a készítmény oldhatósága alacsony 4-es vagy nagyobb pH-érték mellett.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető vagy alkalmazható együtt ugyanazon infúziós vezetéken keresztül.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Felbontatlan injekciós üvegek

4 év

#### Stabilitás feloldás után, felhasználásra kész állapotban

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban 20°C – 25°C között 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg bróm-butil gumidugóval és alumínium zárral, valamint zöld polipropilén lepattintható kupakkal.

Kiszerelés: 10 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

### Általános óvintézkedések

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A készítmény feloldását és hígítását aseptikus technikával kell végezni. Felbontás után az injekciós üveg tartalmát azonnal fel kell használni (6.3 pont).

### Feloldási utasítás

A Byfavo-t 10 ml mennyiségű, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadásával kell feloldani, és óvatosan kell keverni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A feloldott Byfavo átlátszó és színtelen vagy halvány sárga. Az oldatot meg kell semmisíteni, ha látható részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött.

### Hígítási utasítás

A beadáshoz az elkészített oldatot tovább kell hígítani. Az elkészített remimazolám-oldat megfelelő térfogatát fel kell szívni az injekciós üveg(ek)ből, és olyan fecskendőbe vagy infúziós tasakba kell tenni, amely 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz, hogy a remimazolám 1-2 mg/ml-es végleges koncentrációját elérjük (7. táblázat).

### 7. táblázat: Hígítási utasítások

| Elkészített oldat                              | 2 mg/ml végleges koncentráció                                                                | 1 mg/ml végleges koncentráció                                                                |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 mg/ml<br>(50 mg feloldása 10 ml oldószerben) | Az elkészített 10 ml-es oldatot hígítsa fel 15 ml nátrium-klorid (0,9%) oldatos injekcióval. | Az elkészített 10 ml-es oldatot hígítsa fel 40 ml nátrium-klorid (0,9%) oldatos injekcióval. |

Az alkalmazással kapcsolatos utasításokat lásd a 4.2 pontban.

### Alkalmazás más folyadékokkal

A felhasználásra szánt Byfavo a fent leírtak szerint 0,9%-os nátrium-kloridban való feloldása és hígítása esetén az alábbi folyadékokkal bizonyítottan kompatibilis:

glükóz 5%-os (m/V%) intravénás infúzió;

glükóz 20%-os (m/V%) oldatos infúzió;

nátrium-klorid 0,45%-os (m/V%) és glükóz 5%-os (m/V%) oldatos infúzió;

nátrium-klorid 0,9%-os (m/V%) intravénás infúzió;

Ringer-oldat (nátrium-klorid 8,6 g/l, kálium-klorid 0,3 g/l, kalcium-klorid-dihidrát 0,33 g/l)

Ez a gyógyszer nem keverhető össze vagy nem adható együtt ugyanazon infúziós szerelékben a jelen pontban leírt folyadékoktól eltérő készítményekkel.

### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország  
Tel.: +800 4453 4453  
e-mail: info@paion.com

**8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1505/002

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2025. november 17

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **- Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Doboz**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Byfavo 20 mg por oldatos injekcióhoz  
remimazolám

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg remimazolámnak megfelelő remimazolám-bezilátot tartalmaz injekciós üvegenként.  
Koncentráció a feloldás után: 2,5 mg/ml

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: injekcióhoz való dextrans 40, laktóz-monohidrát, sósav és nátrium-hidroxid.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz  
10 db injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
A feloldott készítmény lejárati idejét a betegtájékoztató tartalmazza.

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1505/001 10 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Batch

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

12 ml-es injekciós üveg

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Byfavo 20 mg por oldatos injekcióhoz  
remimazolám  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Batch

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

A feloldás után: 2,5 mg/ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Doboz**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Byfavo 50 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz  
remimazolám

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg remimazolámnak megfelelő remimazolám-bezilátot tartalmaz injekciós üvegenként.  
Koncentráció a feloldás után (5 mg/ml)  
Koncentráció hígítás után: 1 vagy 2 mg/ml

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: injekcióhoz való dextrans 40, laktóz-monohidrát, sósav és nátrium-hidroxid.

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz  
10 db injekciós üveg

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás felhasználásra feloldás és hígítás után.  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP  
A feloldott készítmény lejárati idejét a betegtájékoztató tartalmazza.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1505/ 002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Batch

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|

|                         |
|-------------------------|
| 12 ml-es injekciós üveg |
|-------------------------|

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)</b> |
|------------------------------------------------------|

Byfavo 50 mg por koncentrátumhoz  
remimazolám  
iv. feloldás és hígítás után

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK</b> |
|---------------------------------------------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>3. LEJÁRATI IDŐ</b> |
|------------------------|

EXP

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|----------------------------------|

Batch

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>6. EGYÉB INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------|

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Byfavo 20 mg por oldatos injekcióhoz remimazolám

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd: 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Byfavo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Byfavo beadása előtt
3. Hogyan adják be a Byfavo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Byfavo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Byfavo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Byfavo egy remimazolám nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

A remimazolám a benzodiazepineknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Byfavo egy nyugtató hatású gyógyszer, amelyet orvosi vizsgálat vagy eljárás előtt adnak be, hogy Ön ellazuljon és elálmosodjon (ezt szokták „éber szedációnak” is nevezni).

#### 2. Tudnivalók a Byfavo beadása előtt

##### Nem kaphat Byfavo-t:

- ha allergiás a remimazolámra vagy más benzodiazepinekre (például a midazolámra) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön a súlyos izomgyengeség (miaszténia grávisz nevű betegség) labilis formájában szenved, amelyben a légzést segítő mellkasizmok elgyengülnek.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek a Byfavo-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Önnek súlyos betegsége van, különösen az alábbi esetekben:

- ha nagyon alacsony vagy nagyon magas a vérnyomása, illetve hajlamos az ájulásra;
- ha szívproblémái vannak, különösen ha nagyon lassú és/vagy szabálytalan a szívverése (vagyis szívritmuszavara van);
- ha bármilyen légzési problémája – például légszomja – van;
- ha súlyos májbetegsége van;
- ha miaszténia grávisznak nevezett betegségben szenved, ami miatt gyengék az izmai;
- ha rendszeresen nem orvosi céllal alkalmaz gyógyszereket vagy kábítószereket (rekreációs szerek), vagy korábban visszaélt gyógyszerrel vagy kábítószerrel.

A Byfavo átmeneti memóriakiesést okozhat. Kezelőorvosa felméri az állapotát, mielőtt hazaengedi Önt a kórházból vagy rendelőből, és ellátja Önt a szükséges tanácsokkal.

## **Gyermekek és serdülők**

A Byfavo alkalmazása 18 évesnél fiatalabb betegeknek kerülendő, mert gyermekeknek és serdülőknek nem vizsgálták a hatását.

## **Egyéb gyógyszerek és a Byfavo**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen az alábbiakról:

- opioidok (beleértve a morfin, fentanil vagy kodein hatóanyagú fájdalomcsillapítókat, bizonyos köhögéscsillapítókat, valamint gyógyszerhelyettesítő kezelésben, „elvonókúrában” alkalmazott gyógyszereket);
- bizonyos pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (antipszichotikumok);
- szorongásoldók (nyugtató vagy szorongáscsökkentő hatású gyógyszerek);
- kábultságot (szedációt) okozó gyógyszerek (pl. temazepám vagy diazepam hatóanyagú gyógyszerek);
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (antidepresszánsok);
- allergia kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (bizonyos antihisztaminok);
- bizonyos vérnyomáscsökkentők (a magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha más gyógyszereket is szed, mert több gyógyszer egyidejű alkalmazása megváltoztathatja a hatásukat.

## **A Byfavo egyidejű alkalmazása alkohollal**

Az alkohol megváltoztathatja a Byfavo hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, hogy:

- mennyi alkoholt fogyaszt rendszeresen, illetve volt-e alkoholproblémája.

Ne igyon alkoholt a Byfavo beadása előtti 24 órában.

## **Terhesség és szoptatás**

A Byfavo beadása nem javasolt, ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége. Ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Ön szoptató anya, ne szoptassa gyermekét a gyógyszer beadása utáni 24 órában.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Byfavo álmossá és feledékennyé teszi Önt, továbbá befolyásolja a koncentráló képességét is. Bár ezek a hatások gyorsan elmúlnak, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg ezek a hatások teljesen meg nem szűntek. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mikor vezethet gépjárművet, illetve mikor kezelhet gépeket ismét.

## **A Byfavo injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz.**

Ez a gyógyszer 79,13 mg injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz injekciós üvegenként. Ritka esetben a dextránok súlyos allergiás reakciókat okozhatnak. Ha légzési nehézsége támad, duzzanatot észlel a testén, vagy ájulás környékezi, azonnal kérjen orvosi segítséget.

## **3. Hogyan adják be a Byfavo-t?**

Kezelőorvosa határozza meg az Ön számára megfelelő adagot.

Az eljárás során ellenőrzik az Ön légzését, szívfrekvenciáját és vérnyomását, és az orvos szükség esetén módosítja az adagot.

A Byfavo-t egy orvos vagy más egészségügyi szakember adja be az Ön egyik vénájába (tehát a vérkeringésébe) az orvosi vizsgálat vagy eljárás előtt, valamint közben. A Byfavo-t steril sóoldattal keverik össze, és az így létrejövő oldatot adják be.

### **Az eljárás után**

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a szedálás után ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy meggyőződjenek arról, jól érzi-e magát és készen áll-e a hazamenetelre.

### **Ha túl sok Byfavo-t kapott**

Ha túl sok Byfavo-t kap, az alábbi tünetek jelentkezhetnek:

- szédülhet;
- zavartnak érezheti magát;
- álmos lehet;
- homályossá válhat a látása, vagy akaratlanul mozoghatnak a szemei;
- izgatottá válhat;
- gyengének érezheti magát;
- leeshet a vérnyomása;
- lelassulhat a szívverése;
- lelassulhat és felületessé válhat a légzése;
- elveszítheti az eszméletét.

Kezelőorvosa tudni fogja, hogyan kell kezelni Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (*10 betegből több mint 1 beteget érinthet*):

- alacsony vérnyomás;
- szokatlanul lassú vagy felületes légzés (és alacsony oxigénszint a vérben).

Gyakori (*10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet*):

- fejfájás;
- szédülés;
- lassú szívverés;
- hányinger;
- hányás.

Nem gyakori (*100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet*):

- aluszékonyság;
- fázás;
- hidegrázás;
- csuklás.

Nem ismert (*a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg*)

- hirtelen kialakuló, súlyos allergiás reakció

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Byfavo-t tárolni?**

A gyógyszer tárolása a kórházban vagy a rendelőben dolgozó szakemberek feladata.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban 20°C – 25°C között 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős (lásd az alkalmazási előírás 6.3 pontját).

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Byfavo?**

- A készítmény hatóanyaga a remimazolám. 20 mg remimazolámnak megfelelő remimazolám-bezilátot tartalmaz injekciós üvegenként. A feloldás után 2,5 mg remimazolámot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők:
  - injekcióhoz való dextrán 40
  - laktóz-monohidrát
  - sósav
  - nátrium-hidroxid

Lásd 2. pont: „A Byfavo injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz”.

### **Milyen a Byfavo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Byfavo fehér vagy törtfehér por oldatos injekció készítéséhez.

#### Kiszerezési egységek

10 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás

### **A forgalombahozatali engedély jogosultja**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország

### **Gyártó**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély

jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

## Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### Byfavo 20 mg por oldatos injekcióhoz

## KIZÁRÓLAG INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA

### Alkalmazás előtt fel kell oldani 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióban

Alkalmazás előtt olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást.

A remimazolámot a szedálásban tapasztalt egészségügyi szakember adhatja csak be. A beteg állapotát egy másik egészségügyi szakembernek kell figyelemmel kísérnie, aki nem vesz részt az eljárás lefolytatásában, hanem kizárólagos feladata a beteg megfigyelése. Valamennyi érintett egészségügyi szakembernek képzettnek kell lennie a légúti obstrukció, a hipoventilláció és az apnoe észlelésében, illetve kezelésében, beleértve a légutak átjárhatóságának fenntartását, a szupportív lélegeztetést és a kardiopulmonális újraélesztést. A beteg légzését és szív működését folyamatosan monitorozni kell. Azonnali felhasználásra rendelkezésre kell állniuk újraélesztéshez szükséges gyógyszereknek, továbbá az életkornak és a testméretnek megfelelő légútbiztosító eszközöknek, valamint lélegeztető ballonnak és maszknak. Azonnali alkalmazásra rendelkezésre kell állnia egy benzodiazepin-blokkolónak, flumazenilnek, amely a remimazolám hatását közömbösítő gyógyszer.

### Feloldási utasítások

Megjegyzés: A Byfavo kezelése, előkészítése és alkalmazása során szigorúan aszeptikus technikát kell követni.

A feloldáshoz steril tűt és 10 ml-es steril fecskendőt használjon; távolítsa el az injekciós üveg kupakját, szűrje át az injekciós üveg dugóját merőlegesen (90°-ban) tartva a tűt, majd adjon hozzá 8,2 ml mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót oly módon, hogy a sóoldat folyadéksugarát az injekciós üveg falára irányítja. Óvatosan mozgassa körbe-körbe az injekciós üveget, amíg a tartalma teljesen fel nem oldódik. A feloldott oldatnak átlátszónak és színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Az injekciós üveg tartalmának alkalmazásra kész koncentrációja 2,5 mg/ml remimazolám.

Az elkészített oldatot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e látható szemcséket, illetve nincs-e elszíneződve. Ha szemcsék láthatók vagy elszíneződés észlelhető, akkor az oldatot meg kell semmisíteni.

Az elkészített oldat kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál; az esetlegesen fel nem használt mennyiséget a helyi előírások szerint kell megsemmisíteni.

### Inkompatibilitások

A Byfavo nem kompatibilis Ringer-laktát (más néven összetett nátrium-laktát vagy Hartmann), Ringer-acetát és Ringer-bikarbonát oldatos infúzióval.

Feloldás után ez a gyógyszer kizárólag az alább felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### Kompatibilitás

A feloldott Byfavo bizonyítottan kompatibilis az alábbi iv. folyadékokkal, ha egyazon iv. szereléken át adják be:

- glükóz (5%) oldatos injekció;
- glükóz (20%) oldatos injekció;
- glükóz (5%) – nátrium-klorid (0,45%) oldatos injekció
- Ringer-oldat
- nátrium-klorid (0,9%) oldatos injekció

Más iv. folyadékokkal való kompatibilitását nem vizsgálták.

### Felhasználhatósági időtartam

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban 20°C – 25°C között 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

### Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.

## **Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

### **Byfavo 50 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz remimazolám**

**Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd: 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Byfavo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Byfavo beadása előtt
3. Hogyan adják be a Byfavo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Byfavo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Byfavo és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Byfavo egy remimazolám nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a benzodiazepineknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A Byfavot azért adják be Önnek, hogy elaltassák, amikor műtétje van.

#### **2. Tudnivalók a Byfavo beadása előtt**

##### **Nem kaphat Byfavo-t:**

- ha allergiás a remimazolámra vagy más benzodiazepinekre (például a midazolámra) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön a súlyos izomgyengeség (miaszténia grávisz nevű betegség) labilis formájában szenved, amelyben a légzést segítő mellkasizmok elgyengülnek.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Mielőtt beadják Önnek a Byfavo-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Önnek súlyos betegsége van, különösen az alábbi esetekben:

- ha nagyon alacsony vagy nagyon magas a vérnyomása, illetve hajlamos az ájulásra;
- ha szívproblémái vannak, különösen ha nagyon lassú és/vagy szabálytalan a szívverése (vagyis szívritmuszavara van);
- ha bármilyen légzési problémája – például légszomja – van;
- ha súlyos májbetegsége van;
- ha miaszténia grávisznak nevezett betegségben szenved, ami miatt gyengék az izmai;
- ha rendszeresen nem orvosi céllal alkalmaz gyógyszereket vagy kábítószereket (rekreációs szerek), vagy korábban visszaélt gyógyszerrel vagy kábítószerrel.

A Byfavo átmeneti memóriakiesést okozhat. Kezelőorvosa felméri az állapotát, mielőtt hazaengedi Önt a kórházból vagy rendelőből, és ellátja Önt a szükséges tanácsokkal.

Néhány, műtéten áteső beteg hirtelen jelentkező mentális zavartságot (delírium) tapasztalhat a műtét után. Ez gyakoribb olyan betegeknél, akik súlyos műtéten esnek át, idősebbek, memóriaproblémákkal küzdenek, mély és/vagy hosszú ideig tartó altatásnak vagy bódításnak (szedálásnak) vannak kitéve, vagy fertőzéseken esnek át. A delíriumos betegek nehezen követhetik mások beszélgetését, másoknál néha zavartabbak lehetnek, izgatottak és nyugtalanok vagy álmosak és nagyon lassúak lehetnek, és élénk álmaik lehetnek vagy olyan zajokat vagy hangokat hallhatnak, amelyek nem léteznek. Kezelőorvosa értékeli majd az Ön állapotát, és az állapotának javulása érdekében elrendeli a szükséges kezelést.

A benzodiazepinek néha olyan hatásokat okoznak, melyek ellentétesek a gyógyszer terápiás hatásával. Ezek úgynevezett „paradox” hatások. Ide tartozik pl. az agresszív viselkedés, izgatottság, szorongás. Ezek gyakoribbak olyan idősebb embereknél, akik nagy adag gyógyszert kapnak, vagy amikor gyorsan adják be a gyógyszert.

### **Gyermekek és serdülők**

A Byfavo alkalmazása 18 évesnél fiatalabb betegeknél kerülendő, mert gyermekeknél és serdülőknél nem vizsgálták a hatását.

### **Egyéb gyógyszerek és a Byfavo**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen az alábbiakról:

- opioidok (beleértve a morfin, fentanil vagy kodein hatóanyagú fájdalomcsillapítókat, bizonyos köhögéscsillapítókat, valamint gyógyszerhelyettesítő kezelésben, „elvonókúrában” alkalmazott gyógyszereket);
- bizonyos pszichiátriai betegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek (antipszichotikumok);
- szorongásoldók (nyugtató vagy szorongáscsökkentő hatású gyógyszerek);
- kábultságot (szedációt) okozó gyógyszerek (pl. temazepam vagy diazepam hatóanyagú gyógyszerek);
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek (antidepresszánsok);
- allergia kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (bizonyos antihisztaminok);
- bizonyos vérnyomáscsökkentők (a magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha más gyógyszereket is szed, mert több gyógyszer egyidejű alkalmazása megváltoztathatja a hatásukat.

### **A Byfavo egyidejű alkalmazása alkohollal**

Az alkohol megváltoztathatja a Byfavo hatását. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, hogy: mennyi alkoholt fogyaszt rendszeresen, illetve volt-e alkoholproblémája.

Ne igyon alkoholt a Byfavo beadása előtti 24 órában.

### **Terhesség és szoptatás**

A Byfavo beadása nem javasolt, ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége. Ha Ön terhes, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha Ön szoptató anya, ne szoptassa gyermekét a gyógyszer beadása utáni 24 órában.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Byfavo álmosá és feledékennyé teszi Önt, továbbá befolyásolja a koncentráló képességét is. Bár ezek a hatások gyorsan elmúlnak, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg ezek a hatások teljesen meg nem szűntek. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mikor vezethet gépjárművet, illetve mikor kezelhet gépeket ismét.

### **A Byfavo injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz.**

Ez a gyógyszer 198 mg injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz injekciós üvegenként. Ritka esetben a dextránok súlyos allergiás reakciókat okozhatnak. Ha légzési nehézsége támad, duzzanatot észlel a testén, vagy ájulás környékezi, azonnal kérjen orvosi segítséget.

### **3. Hogyan adják be a Byfavo-t?**

Kezelőorvosa határozza meg az Ön számára megfelelő adagot.

Az eljárás során ellenőrzik az Ön légzését, szívfrekvenciáját és vérnyomását, és az orvos szükség esetén módosítja az adagot.

A Byfavo-t egy orvos vagy más egészségügyi szakember adja be az Ön egyik vénájába (tehát a vérkeringésébe) a műtét előtt, valamint közben. A Byfavo-t steril nátrium-kloridoldattal keverik össze, és az így létrejövő oldatot adják be. Több gyógyszerre is szüksége lehet az alvás, a fájdalommentesség, a megfelelő légzés és a stabil vérnyomás fenntartásához. Az orvos dönti majd el, hogy mely gyógyszerekre van szüksége.

Az alkalmazás vége után az ébredéshez várhatóan 12-15 perc szükséges.

#### **Ha túl sok Byfavo-t kapott**

Ha túl sok Byfavo-t kap, az alábbi tünetek jelentkezhetnek:

- leeshet a vérnyomása;
- lelassulhat a szívverése;
- lelassulhat és felületessé válhat a légzése.

Kezelőorvosa tudni fogja, hogyan kell kezelni Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (*10 betegből több mint 1 beteget érinthet*):

- lassú szívverés
- alacsony vérnyomás
- hányinger
- hányás

Gyakori (*10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet*):

- izgatottságérzés
- fejfájás
- szédülés
- szokatlanul lassú vagy felületes légzés (és alacsony véroxigénszint)
- hosszú ideig tartó aluszékonyság vagy eszméletlenség a műtét után
- hidegrázás

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csuklás
- a nyelv rendellenes elhelyezkedése a szájban (magasabban, a szájpadlásnál és a szokásosnál hátrébb)
- fázás

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hirtelen kialakuló, súlyos allergiás reakció

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Byfavo-t tárolni?**

A gyógyszer tárolása a kórházban vagy a rendelőben dolgozó szakemberek feladata.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban 20°C – 25°C között 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős (lásd az alkalmazási előírás 6.3 pontját).

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha látható részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Byfavo?**

- A készítmény hatóanyaga a remimazolám. 50 mg remimazolámnak megfelelő remimazolám-bezilátot tartalmaz injekciós üvegenként. A feloldás után 5 mg remimazolámot tartalmaz milliliterenként, amely felhasználás előtt tovább hígítandó. Kezelőorvosa dönti el az Önnek megfelelő pontos mennyiséget.
- Egyéb összetevők:
  - injekcióhoz való dextrán 40
  - laktóz-monohidrát
  - sósav
  - nátrium-hidroxid

Lásd 2. pont: „A Byfavo injekcióhoz való dextrán 40-et tartalmaz”.

### **Milyen a Byfavo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Byfavo fehér vagy törtfehér por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátum (por koncentrátumhoz) készítéséhez.

Kiszerezési egységek

10 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás

**A forgalombahozatali engedély jogosultja**

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Németország

**Gyártó**

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

|                                                                          |                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>België/Belgique/Belgien</b><br>Viatrix<br>Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00 | <b>Lietuva</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453                  |
| <b>България</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Тел.: +800 4453 4453             | <b>Luxembourg/Luxemburg</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tél/Tel: +800 4453 4453 |
| <b>Česká republika</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453       | <b>Magyarország</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel.: +800 4453 4453            |
| <b>Danmark</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tlf: +800 4453 4453               | <b>Malta</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453                    |
| <b>Deutschland</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453           | <b>Nederland</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453                |
| <b>Eesti</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453                 | <b>Norge</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tlf: +800 4453 4453                    |
| <b>Ελλάδα</b><br>Viatrix Hellas Ltd<br>Τηλ: +30 210 0100002              | <b>Österreich</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453               |
| <b>España</b><br>Viatrix Pharmaceuticals, S.L.<br>Tel: +34 900 102 712   | <b>Polska</b><br>Viatrix Healthcare Sp. z o.o.<br>Tel.: +48 22 546 64 00    |
| <b>France</b><br>Viatrix Santé<br>Tél: +33 4 37 25 75 00                 | <b>Portugal</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453                 |
| <b>Hrvatska</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453              | <b>România</b><br>BGP Products SRL<br>Tel: +40 372 579 000                  |
| <b>Ireland</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453               | <b>Slovenija</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453                |

|                                                                 |                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ísland</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Sími: +800 4453 4453      | <b>Slovenská republika</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453 |
| <b>Italia</b><br>Viatris Italia S.r.l.<br>Tel: +39 02 612 46921 | <b>Suomi/Finland</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Puh/Tel: +800 4453 4453   |
| <b>Κόπος</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Τηλ: +800 4453 4453        | <b>Sverige</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453             |
| <b>Latvija</b><br>PAION Pharma GmbH<br>Tel: +800 4453 4453      |                                                                        |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

#### **Byfavo 50 mg por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátumhoz**

#### **KIZÁRÓLAG INTRAVÉNÁS ALKALMAZÁSRA**

**Alkalmazás előtt fel kell oldani és tovább kell hígítani 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióban**

Alkalmazás előtt olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást.

A remimazolámot csak az anesztéziában képzett egészségügyi szakember adhatja be kórházakban vagy megfelelően felszerelt rendelőkben.

A keringési és légzésfunkciókat folyamatosan monitorozni kell (pl. elektrokardiogram [EKG], pulzoximéter), és mindig azonnal elérhetőnek kell lennie a légutak fenntartására, mesterséges lélegeztetésre szolgáló eszközöknek vagy egyéb újraélesztő berendezéseknek.

#### Használati utasítás

##### Általános óvintézkedések

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál. A készítmény feloldását és hígítását aseptikus technikával kell végezni. Felbontás után az injekciós üveg tartalmát azonnal fel kell használni (az alkalmazási előírás 6.3 pontja). A gumidugó roncsolódásának megakadályozása érdekében a tűt 45-60°-os szögben kell behelyezni úgy, hogy a tűhegy nyílása felfelé nézzen (azaz a dugótól elfelé), melyre néha „tű kúpos vége fele”-ként hivatkoznak. Kis nyomás alkalmazásának hatására a szög fokozatos nő, ahogy a tű bejut az injekciós üvegbe. A tűnek 90°-os szögben kell lennie, amint a tű kúpos vége áthalad a dugón.

##### Feloldási utasítás

A Byfavo-t 10 ml mennyiségű, 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció hozzáadásával kell feloldani, és óvatosan kell keverni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A feloldott

Byfavo átlátszó és színtelen vagy halvány sárga. Az oldatot meg kell semmisíteni, ha látható részecskéket tartalmaz vagy elszíneződött.

#### Hígítási utasítás

A beadáshoz az elkészített oldatot tovább kell hígítani. Az elkészített remimazolám-oldat megfelelő térfogatát fel kell szívni az injekciós üveg(ek)ből, és olyan fecskendőbe vagy infúziós tasakba kell tenni, amely 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmaz, hogy a remimazolám 1-2 mg/ml-es végleges koncentrációját elérjük (1. táblázat).

**1. táblázat: Hígítási utasítások**

| <b>Elkészített oldat</b>                       | <b>2 mg/ml végleges koncentráció</b>                                                         | <b>1 mg/ml végleges koncentráció</b>                                                         |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 mg/ml<br>(50 mg feloldása 10 ml oldószerben) | Az elkészített 10 ml-es oldatot hígítsa fel 15 ml nátrium-klorid (0,9%) oldatos injekcióval. | Az elkészített 10 ml-es oldatot hígítsa fel 40 ml nátrium-klorid (0,9%) oldatos injekcióval. |

#### Alkalmazás más folyadékokkal

A felhasználásar szánt Byfavo a fent leírtak szerint 0,9%-os nátrium-kloridban való feloldása és hígítása esetén az alábbi folyadékokkal bizonyítottan kompatibilis:  
glükóz 5%-os (m/V%) intravénás infúzió;  
glükóz 20%-os (m/V%) oldatos infúzió;  
nátrium-klorid 0,45%-os (m/V%) és glükóz 5%-os (m/V%) oldatos infúzió  
nátrium-klorid 0,9%-os (m/V%) intravénás infúzió;  
Ringer-oldat (nátrium-klorid 8,6 g/L, kálium-klorid 0,3 g/l, kalcium-klorid-dihidrát 0,33 g/l)  
Ez a gyógyszer nem keverhető össze vagy nem adható együtt ugyanazon infúziós szerelékben a jelen pontban leírt folyadékoktól eltérő készítményekkel.

#### Inkompatibilitások

A Byfavo és az együtt alkalmazott oldatok közötti inkompatibilitás kicsapódást/zavarosságot eredményezhet, ami az érrendszeri hozzáférési hely elzáródását okozhatja. A Byfavo nem kompatibilis Ringer-laktát (más néven összetett nátrium-laktát vagy Hartmann), Ringer-acetát és Ringer-bikarbonát oldatos infúzióval, valamint más lúgos kémhatású oldatokkal, mivel a készítmény oldhatósága alacsony 4-es vagy nagyobb pH-érték mellett.  
Ez a gyógyszer nem keverhető össze vagy nem adható együtt ugyanazon infúziós szerelékben az „Alkalmazás más folyadékokkal” részben leírt folyadékoktól eltérő készítményekkel.

#### Stabilitás feloldás után, felhasználásra kész állapotban

A készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban 20°C – 25°C között 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módja nem zárja ki a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

#### Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvegeket tartsa a dobozukban.