

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byfavo 20 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur remimazolāma besilātu, kas atbilst 20 mg remimazolāma (remimazolam). Pēc sagatavošanas katrs ml satur 2,5 mg remimazolāma.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 79,13 mg dekstrāna 40 injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Remimazolāms ir indicēts pieaugušo sedācijai procedūru laikā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Remimazolāmu drīkst ievadīt tikai sedācijas nodrošināšanā pieredzējuši veselības aprūpes speciālisti. Visu procedūras laiku pacients jāuzrauga atsevišķam veselības aprūpes speciālistam, kurš nav iesaistīts procedūras veikšanā un kura vienīgais uzdevums ir uzraudzīt pacientu. Šim darbiniekam jābūt apmācītam, kā konstatēt un novērst elpceļu obstrukciju, hipoventilāciju un apnoju, tostarp kā uzturēt pacienta elpceļus, veikt palīgventilāciju un kardiovaskulāro reanimāciju. Nepārtraukti jāuzrauga pacienta elpošana un sirdsdarbība. Nekavējoties jābūt pieejamām reanimācijas zālēm un pacienta vecumam un izmēram atbilstošam aprīkojumam elpceļu caurlaidības atjaunošanai, kā arī mākslīgās elpināšanas maisam/vārstam/maskai. Tūlītējai lietošanai jābūt pieejamam benzodiazepīna antagonistam (flumazenilam).

Devas

Remimazolāma deva ir individuāli jātritrē līdz efektīvajai devai, kas nodrošina vēlamo sedācijas līmeni un minimālu nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 1. tabulu). Pēc vajadzības var ievadīt papilddevas, lai ierosinātu vai uzturētu vēlamo sedācijas līmeni. Pirms papilddevas ievadīšanas jāpaiet vismaz 2 minūtēm, lai varētu pilnīgi novērtēt sedatīvo iedarbību. Ja piecas remimazolāma devas 15 minūšu laikā nenodrošina vēlamo sedācijas līmeni, jāapsver papildu vai cita sedācijas līdzekļa lietošana. Remimazolāms ir saistīts ar ātru sedācijas iestāšanos un atcelšanu. Klīniskajos pētījumos

augstākais sedācijas līmenis tika sasniegts 3-3,5 minūtes pēc sākotnējās bolus injekcijas, un pacienti pilnīgi atguva modrību 12-14 minūtes pēc pēdējās remimazolāma devas ievadīšanas.

Ir zināms, ka vienlaikus lietotas opioīdu zāles pastiprina remimazolāma sedatīvo iedarbību un nomāc elpināšanas reakciju uz stimulāciju ar oglekļa dioksīdu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

1. tabula. Devu ieteikumi pieaugušajiem*

	Pieaugušie < 65 g. v.	Pieaugušie ≥ 65 g. v. un/vai ar ASA-PS [#] III–IV un/vai ķermeņa svaru < 50 kg
Procedurālā sedācija ar opioīdu**	<u>Ierosināšana</u> Ievadīt opioīdu* Nogaidīt 1–2 minūtes Sākotnējā deva: Injekcija: 5 mg (2 ml) 1 min laikā Nogaidīt 2 min <u>Uzturēšana/titrēšana</u> Injekcija: 2,5 mg (1 ml) 15 s laikā Klīniskajos pētījumos maksimālā kopējā ievadītā deva bija 33 mg.	<u>Ierosināšana</u> Ievadīt opioīdu* Nogaidīt 1–2 min Sākotnējā deva: Injekcija: 2,5–5 mg (1–2 ml) 1 min laikā Nogaidīt 2 min <u>Uzturēšana/titrēšana</u> Injekcija: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) 15 s laikā Klīniskajos pētījumos maksimālā kopējā ievadītā deva bija 17,5 mg.
Procedurālā sedācija bez opioīda	<u>Ierosināšana</u> Injekcija: 7 mg (2,8 ml) 1 min laikā Nogaidīt 2 min <u>Uzturēšana/titrēšana</u> Injekcija: 2,5 mg (1 ml) 15 s laikā Klīniskajos pētījumos maksimālā kopējā ievadītā deva bija 33 mg.	<u>Ierosināšana</u> Injekcija: 2,5–5 mg (1–2 ml) 1 min laikā Nogaidīt 2 min <u>Uzturēšana/titrēšana</u> Injekcija: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) 15 s laikā Klīniskajos pētījumos maksimālā kopējā ievadītā deva bija 17,5 mg.

* Informāciju par zāļu ievadīšanu pacientiem, kuri vienlaikus lieto opioīdus, CNS nomācošus līdzekļus, alkoholu vai benzodiazepīnus, skatīt 4.4. apakšpunktā.

** Piemēram, 50 mikrogrami fentanila vai atbilstoši samazināta deva gados vecākiem vai vārgiem pacientiem. Klīniskajos pētījumos lietotās fentanila devas skatīt 5.1. apakšpunktā.

Amerikas Anesteziologu biedrības Fiziskā stāvokļa novērtējums

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki, pacienti ar Amerikas Anesteziologu biedrības Fiziskā stāvokļa novērtējumu (ASA-PS) III–IV un pacienti ar ķermeņa masu < 50 kg

Gados vecāki pacienti un pacienti ar ASA-PS III–IV var būt jutīgāki pret sedatīvo līdzekļu iedarbību. Tāpēc ir ļoti svarīgi pirms remimazolāma ievadīšanas rūpīgi izvērtēt vispārējo stāvokli ≥ 65 gadus veciem pacientiem un/vai pacientiem ar ASA-PS III–IV, īpaši pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 50 kg), lai pieņemtu lēmumu par individuālu devas pielāgošanu šādiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Neatkarīgi no nieru darbības traucējumu pakāpes deva nav jāpielāgo (arī pacientiem ar glomerulāro filtrācijas ātrumu (GFĀ) < 15 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Remimazolāmu metabolizējošais enzīms (karboksilesterāze-1 (CES-1)) galvenokārt atrodas aknās, un paaugstināta aknu darbības traucējumu pakāpe ietekmē remimazolāma klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Devu netiek ieteikts pielāgot pacientiem ar viegliem (5 un 6 punkti Čailda-Pjū

klasifikācijā) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7–9 punkti Čailda-Pjū klasifikācijā). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (10–15 punkti Čailda-Pjū klasifikācijā; dati par tikai 3 personām klīniskajos pētījumos) klīniskā ietekme var būt izteiktāka un turpināties ilgāk nekā veselīgiem cilvēkiem. Deva nav jāpielāgo, taču jāpievērš rūpīga uzmanība titrēšanas devu laikam, un remimazolāma titrēšana jāveic, piesardzīgi vērojot iedarbību uz šiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Remimazolāma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Remimazolāms ir paredzēts intravenozai lietošanai. Pirms lietošanas remimazolāms jā sajauc ar nātrija hlorīda (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas un par ievadīšanu kopā ar citiem šķīdumiem skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem benzodiazepīniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nestabila myasthenia gravis.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kardiorespiratorās nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar remimazolāma lietošanu ziņots par kardiorespiratorām nevēlamajām blakusparādībām, tostarp elpošanas nomākumu, bradikardiju un hipotensiju. Remimazolāma lietošana var būt saistīta ar pārejoši palielinātu sirdsdarbības ātrumu (par 10–20 sitieniem minūtē), kas rodas jau 30 sekundes pēc devas ievadīšanas sākuma (atbilst laikam, kad sasniegta maksimālā remimazolāma koncentrācija) un pāriet aptuveni 30 minūšu laikā pēc zāļu ievadīšanas beigām. Šāda sirdsdarbības ātruma palielināšanās sakrīt ar asinsspiediena pazemināšanos, un tas var sekmēt QT intervāla korekciju atbilstoši sirdsdarbības ātrumam, nedaudz pagarinot QTcF intervālu pirmajās minūtēs pēc zāļu ievadīšanas. Īpaša uzmanība jāpievērš gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem), pacientiem ar pasliktinātu respiratoro funkciju un/vai sirdsdarbību vai pacientiem ar sliktāku vispārējo veselības stāvokli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Opioīdu vienlaicīga lietošana

Remimazolāma lietošana vienlaicīgi ar opioīdiem var izraisīt dziļu sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Ieteicams ievērot piesardzību ar pacientiem, kuri ilgstoši lieto opioīdus; nedrīkst pieņemt, ka šī ietekme pavājināsies (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alkohola/CNS nomācošu līdzekļu vienlaicīga lietošana

Jāizvairās no remimazolāma lietošanas vienlaicīgi ar alkoholu un/vai CNS nomācošiem līdzekļiem. Jāizvairās no alkohola lietošanas 24 stundu laikā pirms remimazolāma ievadīšanas. Šāda vienlaicīga lietošana var potenciāli pastiprināt remimazolāma klīnisko iedarbību, tostarp var izraisīt spēcīgu sedāciju vai klīniski nozīmīgu elpošanas nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hroniska CNS nomācošu līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuri saņem hronisku benzodiazepīna terapiju (piemēram, bezmiega vai trauksmes stāvokļu ārstēšanai), var attīstīties pieradums pret remimazolāma sedatīvo iedarbību. Tāpēc, lai sasniegtu vēlamo sedācijas līmeni, var būt nepieciešama lielāka remimazolāma kumulatīvā deva. Ieteicams ievērot 4.2. apakšpunktā norādīto titrēšanas režīmu un pakāpeniski palielināt devu, pamatojoties uz pacienta sedācijas reakciju, līdz sasniegta vajadzīgā dziļuma sedācija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uzraudzība

Remimazolāmu drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze sedācijas nodrošināšanā un kuri nav iesaistīti procedūras veikšanā, un zāles jāievada apstākļos, kur ir viss aprīkojums respiratorās un kardiovaskulārās funkcijas uzraudzīšanai un atbalstīšanai. Darbiniekiem, kuri ievada šīs zāles, jābūt atbilstoši apmācītiem, kā atpazīt un ārstēt gaidāmās nevēlamās blakusparādības, tostarp kā veikt kardiopulmonālo reanimāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Procedūras laikā un pēc tās rūpīgi jāuzrauga pacientu elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Ārstam arī jāzina, cik ilgā laikā pacienti klīniskajos pētījumos parasti atgūvās no ietekmes, ko rada remimazolāma un opioīdu vienlaicīga lietošana (skatīt 5.1. apakšpunktu), bet šis laiks individuāliem pacientiem var atšķirties. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga līdz brīdim, kad veselības aprūpes speciālists uzskata, ka viņi ir pietiekami atguvušies.

Amnēzija

Remimazolāms var izraisīt anterogrādu amnēziju. Ja amnēzija ieilgst, tā var radīt problēmas ambulatorajiem pacientiem, kurus pēc medicīniskās iejaukšanās paredzēts izrakstīt no ārstniecības iestādes. Pēc remimazolāma ievadīšanas ārstam jānovērtē pacientu stāvoklis un jāizraksta pacienti no slimnīcas vai konsultatīvā kabineta tikai tad, kad pacientiem sniegti atbilstoši ieteikumi un atbalsts.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir samazināts klīrenss, zāļu klīniskā ietekme var būt izteiktāka un ilgstošāka (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īpaša uzmanība jāpievērš devu titrēšanas laikam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šādi pacienti var būt uzņēmīgāki pret elpošanas nomākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Myasthenia gravis

Jāievēro īpaša piesardzība, lietojot remimazolāmu pacientiem ar *myasthenia gravis* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Narkotiku lietošana un fiziska atkarība

Remimazolāmam piemīt ļaunprātīgas lietošanas un atkarības veicināšanas potenciāls. Tas jāņem vērā, parakstot vai lietojot remimazolāmu gadījumos, kad ir bažas par paaugstinātu nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas risku.

Palīgvielas

Dekstrāns

Šīs zāles katrā flakonā satur 79,13 mg dekstrāna 40 injekcijām. Dekstrāni dažiem pacientiem var izraisīt anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu farmakokinētiskā mijiedarbība

Remimazolāmu metabolizē CES 1A tips. Nav veikts neviens *in vivo* zāļu mijiedarbības pētījums. *In vitro* dati ir apkopoti 5.2. apakšpunktā.

Zāļu farmakodinamiskā mijiedarbība

Pastiprināta sedācija vienlaicīgi ar CNS nomācošiem līdzekļiem un opioīdiem

Remimazolāma lietošana vienlaicīgi ar opioīdiem un CNS nomācošiem līdzekļiem, tostarp alkoholu, var pastiprināt sedāciju un kardiorespiratoro funkciju nomākumu. Piemēri ir opiātu atvasinājumi (lieto kā pretsāpju līdzekļus, pretklepus līdzekļus vai aizstājterapiju), antipsihotiskie līdzekļi, citi benzodiazepīni (lieto kā anksiolītiskos vai miega līdzekļus), barbiturāti, propofols, ketamīns, etomidāts, sedatīvie antidepresanti, ne jaunākie H1 antihistamīna līdzekļi un centrālas iedarbības hipotensīvie līdzekļi.

Remimazolāma lietošana vienlaicīgi ar opioīdiem var izraisīt dziļu sedāciju un elpošanas nomākumu. Ir jāuzrauga pacientu elpošanas nomākuma līmenis un sedācijas dziļums (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Jāizvairās no alkohola lietošanas 24 stundu laikā pirms remimazolāma ievadīšanas, jo tas var ievērojami pastiprināt remimazolāma sedatīvo iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par remimazolāma lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no *Byfavo* lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai remimazolāms un tā galvenais metabolīts (CNS7054) izdalās mātes pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem norāda uz remimazolāma un CNS7054 izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tāpēc jāizvairās no remimazolāma lietošanas sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja ir nepieciešams lietot remimazolāmu, tad ieteicams pārtraukt krūts barošanu uz 24 stundām pēc zāļu ievadīšanas.

Fertilitāte

Dati par remimazolāma ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta nekāda remimazolāma terapijas ietekme uz pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Remimazolāms būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pirms remimazolāma lietošanas pacients jābrīdina, ka viņš nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr nav pilnīgi atguvis. Ārstam jāpieņem lēmums par to, kad pacients var doties mājās vai atsākt ierastās darbības, lēmumu balstot uz centrālajos klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem par atgūšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vēlams sniegt pacientam atbilstošus ieteikumus un

atbalstu, pirms pacients dodas mājās pēc izrakstīšanas no ārstniecības iestādes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuriem intravenozi ievadīja remimazolāmu, ir hipotensija (37,2 %), elpošanas nomākums (13,1 %) un bradikardija (6,8 %). Jāveic drošības pasākumi, lai kontrolētu šo nevēlamo blakusparādību rašanos klīniskajā praksē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kontrolētos klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar intravenozi ievadāmu remimazolāmu sedācijas procedūru laikā un pēcreģistrācijas periodā, ir uzskaitītas 2. tabulā saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu. Nevēlamās blakusparādības katrā biežuma grupā uzrādītas smaguma samazināšanās secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Imūnsistēmas traucējumi Nav zināmi	Anafilaktiska reakcija
Nervu sistēmas traucējumi Bieži Bieži Retāk	Galvassāpes Reibonis Miegainība
Sirds funkcijas traucējumi Bieži	Bradikardija ^{1*}
Asinsvadu sistēmas traucējumi Ļoti bieži	Hipotensija ^{2*}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības Ļoti bieži Retāk	Elpošanas nomākums ^{3*} Žagas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Bieži Bieži	Slikta dūša Vemšana
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Retāk Retāk	Drebuļi Aukstuma sajūta

¹ Bradikardija ietver šādus identificētos notikumus: bradikardija, sīnusa bradikardija un palēnināts sirdsdarbības ātrums.

² Hipotensija ietver šādus identificētos notikumus: hipotensija, diastoliska hipotensija, pazemināts asinsspiediens, pazemināts sistoliskais asinsspiediens un pazemināts diastoliskais asinsspiediens.

³ Elpošanas nomākums ietver šādus identificētos notikumus: hipoksija, palēnināta elpošana, respiratoriskā acidoze, bradipnoja, dispnoja, pazemināts skābekļa piesātinājums, patoloģiskas elpošanas skaņas, hipopnoja, elpošanas nomākums un respiratorisks distress.

* Skatīt punktu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ziņotās nevēlamās blakusparādības hipotensija, elpošanas nomākums un bradikardija ir medicīniski jēdzieni, kas ietver notikumu grupu (skat. 1.–3. zemsvītras piezīmi zem 2. tabulas); šo ziņoto notikumu sastopamība vismaz 1 % pacientu, kuri saņēma remimazolāmu, ir norādīta 3. tabulā pēc smaguma pakāpes.

3. tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība Ziņotā notikuma termins	Viegli	Vidēji smagi	Smagi
Bradikardija			
Bradikardija	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hipotensija			
Hipotensija	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastoliska hipotensija	8,7 %	0	0
Elpošanas nomākums			
Hipoksija	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Palēnināta elpošana	1,5 %	0,4 %	0

Citas īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti un/vai pacienti ar ASA-PS III–IV

Kontrolētos pētījumos procedurālā sedācijā ≥ 65 gadus veciem pacientiem nevēlamās blakusparādības, kas grupētas ar terminiem “hipotensija” (47,0 % pret 33,3 %) un “elpošanas nomākums” (22,8 % pret 9,0 %), radās biežāk nekā pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Arī pacientiem ar ASA-PS III–IV hipotensija (43,6 % pret 35,6 %) un elpošanas nomākums (17,6 % pret 11,8 %) radās biežāk nekā pacientiem ar ASA-PS I–II. Lielāks vecums un augstāka ASA-PS pakāpe nebija saistīti ar biežāku bradikardiju. Skatiet arī 4.2. un 4.4. apakšpunktu.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tika ziņots, ka elpošanas nomākums (hipoksija/pazemināts skābekļa piesātinājums) radās 2 no 8 pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 1 no 3 personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem īpašā pētījumā, kur vērtēja remimazolāma lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Skatīt arī 4.2. apakšpunktu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka remimazolāma pārdozēšanas simptomi izpaudīsies kā plašāka šo zāļu farmakoloģiskā iedarbība, un var rasties viena vai vairākas no šīm pazīmēm un simptomiem: reibonis, apjukums, miegainība, redzes miglošanās vai nistagms, uzbudinājums, vājums, hipotensija, bradikardija, elpošanas nomākums un koma.

Pārdozēšanas ārstēšana

Jāuzrauga pacienta organisma stāvokļa galvenie rādītāji un jāuzsāk atbalsta pasākumi, kā nosaka pacienta klīniskais stāvoklis, tostarp jānodrošina elpceļu caurlaidība, jāpanāk pietiekama plaušu ventilācija un jāizveido atbilstoša intravenozā piekļuve. Simptomātiska ārstēšana var būt īpaši nepieciešama, ja ir ietekmēta pacienta kardiorespiratorā funkcija vai centrālā nervu sistēma. Benzodiazepīnu sedatīvās ietekmes pilnīgai vai daļējai neitralizēšanai ir indicēts flumazenils, specifisks benzodiazepīna receptoru antagonists, un to var lietot situācijās, kad notikusi apstiprināta vai iespējama remimazolāma pārdozēšana. Flumazenilu paredzēts lietot papildus atbilstošai benzodiazepīna pārdozēšanas ārstēšanai, nevis tās vietā. Flumazenils tikai neitralizēs benzodiazepīna ierosināto iedarbību, bet nenovērsīs citu vienlaicīgi lietoto zāļu, piemēram, opioīdu, ietekmi.

Atbilstošu laiku pēc ārstēšanas jāvēro, vai ar flumazenilu ārstētajiem pacientiem nerodas atkārtota sedācija, elpošanas nomākums un cita veida benzodiazepīna pēcdarbība. Taču, tā kā flumazenila eliminācijas pusperiods ir aptuveni tāds pats kā remimazolāmam, atkārtotas sedācijas risks pēc flumazenila lietošanas ir zems.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, miega un sedatīvie līdzekļi, ATĶ kods: N05CD14.

Darbības mehānisms

Remimazolāms ir īpaši īsas darbības benzodiazepīna sedatīvais līdzeklis. Remimazolāma ietekme uz CNS ir atkarīga no intravenozi ievadītās devas un citu zāļu klātbūtnes vai neesamības. Remimazolāms ar augstu afinitāti piesaistās A tipa gamma aminosviestskābes (GASA_A) receptoru benzodiazepīna vietām, bet tā karbonskābes metabolītam (CNS7054) ir aptuveni 300 reižu mazāka afinitāte pret šiem receptoriem. Remimazolāms neuzrāda skaidru selektivitāti starp GASA_A receptora apakštipiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Remimazolāma primārā farmakodinamiskā iedarbība ir sedācija.

Sedāciju novēro, sākot ar vienreizējām bolus devām 0,05–0,075 mg/kg veseliem jauniem pieaugušajiem, un tā iestājas 1 līdz 2 minūšu laikā pēc devas ievadīšanas. Vieglas vai vidēji spēcīgas sedācijas ierosināšana ir saistīta ar aptuveni 0,2 µg/ml zāļu koncentrāciju plazmā. Samaņas zudumu novēro ar devu 0,1 mg/kg (gados vecākiem cilvēkiem) vai 0,2 mg/kg (veseliem jauniem pieaugušajiem), un tas ir saistīts ar aptuveni 0,65 µg/ml zāļu koncentrāciju plazmā. Sedācijas dziļums, ilgums un atgūšanās no tās ir atkarīga no devas. Laiks līdz pilnīgas modrības atgūšanai bija 10 min pēc 0,075 mg/kg remimazolāma devas.

Pēc remimazolāma ievadīšanas var rasties anterogrāda amnēzija, kas neļauj pacientiem atcerēties procedūras laikā notikušo. Braisa anketas dati par 743 ar remimazolāmu ārstētiem pacientiem, kurus novērtēja 10 minūtes pēc tam, kad pacients bija pilnīgi atguvis modrību, un vienu dienu pēc procedūras, liecina, ka 76 % pacientu nebija nekādu atmiņu par procedūru.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Remimazolāma efektivitāte tika pamatota divos centrālajos pētījumos CNS7056-006 un CNS7056-008 ar pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 līdz 95 gadiem), kuriem bija ASA-PS I–III pakāpe un bija plānota attiecīgi kolonoskopija vai bronhoskopija. Remimazolāma drošuma datubāzē ietilpst arī īpašs drošuma un efektivitātes pētījums ar ASA-PS III/IV pacientiem – CNS7056-015 pētījums.

CNS7056-006 un CNS7056-008 ir divi 3. posma dubultakli, randomizēti, ar aktīvo vielu un placebo kontrolēti klīniskie pētījumi ar pieaugušiem pacientiem, kuriem veic attiecīgi kolonoskopiju un bronhoskopiju. Visi pacienti atsāpīnāšanai saņēma fentanilu pirms procedūras un tās laikā (50 vai 75 µg vai samazinātu devu gados vecākiem/vārgiem pacientiem un papilddevas pa 25 µg ar vismaz 5 min starplaiku pēc vajadzības, bet nepārsniedzot 200 µg). Pacienti tika randomizēti iedalīti grupās, kur saņēma vai nu remimazolāmu, vai midazolāmu devā, kas noteikta saskaņā ar ASV vietēji apstiprināto devu shēmu, vai placebo ar midazolāma glābējzālēm devā, kas noteikta pēc pētnieka ieskatiem.

Remimazolāma un placebo grupas bija dubultaklinātas, bet midazolāma grupa bija atklāta, jo midazolāmam ir atšķirīgs dozēšanas režīms. Pēc iepriekšējas ārstēšanas ar fentanilu, lai nodrošinātu atsāpīnāšanu, pacienti saņēma sākotnējo 5,0 mg (2 ml) remimazolāma devu vai atbilstošu placebo devu, ko ievadīja 1 minūtes laikā, vai 1,75 mg midazolāma devu, ko ievadīja 2 minūšu laikā (vai 1,0 mg midazolāma devu ≥ 60 gadus veciem, vārgiem vai hroniski slimiem pacientiem).

Remimazolāma un placebo grupā bija atļauts lietot 2,5 mg (1 ml) papilddevas ar vismaz 2 min

starplaiku, līdz tika sasniegta pietiekama sedācija, un pēc vajadzības, lai uzturētu sedāciju. Midazolāma grupā bija atļauts ievadīt 1,0 mg papilddevas 2 minūšu laikā ar 2 minūšu starplaiku starp devām (vai 0,5 mg devu ≥ 60 gadus veciem, vārgiem vai hroniski slimiem pacientiem), lai panāktu un uzturētu pietiekamu sedāciju.

Ievadīto remimazolāma, midazolāma glābējzāļu un fentanila papilddevu skaits un kopējā deva ir norādītas 4. tabulā.

4. tabula. Remimazolāma, midazolāma glābējzāļu un fentanila papilddevu skaits un kopējā deva 3. posma klīniskajos pētījumos ar intravenozi ievadāmu remimazolāmu (drošuma kopa)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Rādītājs (vidēji $\pm$ standartnovirze)	Remimazolāms (N=296)	Midazolāms (N=102)	Placebo (midazolāma glābējzāles) (N=60)	Remimazolāms (N=303)	Midazolāms (N=69)	Placebo (midazolāma glābējzāles) (N=59)
Pētāmo zāļu papilddevu skaits	2,2 $\pm$ 1,6	3,0 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 2,0	2,8 $\pm$ 1,6	4,1 $\pm$ 0,8
Kopējā pētāmo zāļu deva (mg)	10,5 $\pm$ 4,0	3,9 $\pm$ 1,4	0	11,5 $\pm$ 5,1	3,2 $\pm$ 1,5	0
Kopējā midazolāma glābējzāļu deva (mg)	0,3 $\pm$ 2,1	3,2 $\pm$ 4,0	6,8 $\pm$ 4,2	1,3 $\pm$ 3,5	2,6 $\pm$ 3,0	5,9 $\pm$ 3,7
Kopējā fentanila deva (μ g)	88,9 $\pm$ 21,7	106,9 $\pm$ 32,7	121,3 $\pm$ 34,4	81,9 $\pm$ 54,3	107,0 $\pm$ 60,6	119,9 $\pm$ 80

Drošuma kopā ietilpa visi randomizētie pacienti, kuri saņēma jebkādu pētāmo zāļu daudzumu.

Primārais mērķparametrs — sekmīga procedūra — tika definēts kā visu šo kritēriju izpilde:

- pabeigta kolonoskopijas/bronhoskopijas procedūra UN
- nav nepieciešamas sedatīvās glābējzāles, UN
- nav nepieciešamas vairāk kā 5 devas pētāmā medikamenta jebkurā 15 minūšu laikposmā (midazolāmam: nav nepieciešamas vairāk kā 3 devas jebkurā 12 minūšu laikposmā).

Salīdzinot remimazolāmu un placebo, tika novērots statistiski nozīmīgi lielāks panākumu līmenis ($p < 0,0001$; 5. tabula un 6. tabula). Remimazolāma un midazolāma salīdzinājumi ir aprakstoši, un nozīmīgums netika testēts. Īpašā drošuma un efektivitātes pētījumā CNS7056-015 ar ASA-PS III/IV pacientiem tika novēroti līdzīgi rezultāti, sekmīgu procedūru rādītājs bija 27/32 (84,4 %) remimazolāma grupā un 0 % placebo grupā.

5. tabula. Sekmīgu procedūru rādītājs 3. posma klīniskajos pētījumos ar intravenozi lietojamu remimazolāmu un procedūras ilgumu < 30 minūtes (terapijai paredzēto pacientu kopa)

Pētījums	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ārstēšanas grupa	Remimazolāms (N=297)	Midazolāms (N=100)	Placebo (midazolāma glābējzāles) (N=58)	Remimazolāms (N=280)	Midazolāms (N=69)	Placebo (midazolāma glābējzāles) (N=58)
Sekmīga procedūra (N (%))	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Nesekmīga procedūra (N (%))	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Lietotas sedatīvās glābējzāles (N)	9	63	55	38	37	53
Pārāk daudz devu noteiktajā laikā (N)	17	55	42	10	10	10
Procedūra netika pabeigta (N)	7	2	1	9	5	3

Terapijai paredzēto pacientu kopa ietver visus randomizētos pacientus.

6. tabula. Sekmīgu procedūru rādītājs 3. posma klīniskajos pētījumos ar intravenozi lietojamu remimazolāmu un procedūras ilgumu ≥ 30 minūtes (terapijai paredzēto pacientu kopa)

Pētījums	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ārstēšanas grupa	Remimazolāms (N=1)	Midazolāms (N=3)	Placebo (midazolāma glābējzāles) (N=2)	Remimazolāms (N=30)	Midazolāms (N=4)	Placebo (midazolāma glābējzāles) (N=5)
Sekmīga procedūra (N (%))	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Nesekmīga procedūra (N (%))	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Lietotas sedatīvās glābējzāles (N)	1	3	2	11	2	4
Pārāk daudz devu noteiktajā laikā (N)	1	1	2	4	0	0
Procedūra netika pabeigta (N)	0	0	0	0	0	0

Terapijai paredzēto pacientu kopa ietver visus randomizētos pacientus.

Remimazolāma iedarbības sākšanās un samaņas atgūšanas profilu raksturoja laiks līdz sekundārā mērķparametra notikumiem, kas vērtēti divos 3. posma klīniskajos pētījumos – CNS7056-006 un CNS7056-008. Laiks līdz procedūras sākumam remimazolāma grupā bija īsāks ($p < 0,01$) nekā placebo grupā (ar midazolāma glābējzālēm) (7. tabula). Laiks līdz samaņas atgūšanai ir norādīts atbilstoši procedūras ilgumam (8. un 9. tabula).

7. tabula. Laiks līdz procedūras sākumam 3. posma klīniskajos pētījumos ar intravenozi lietojamu remimazolāmu (terapijai paredzēto pacientu kopa)

Pētījums	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ārstēšanas grupa	Remimazolāms	Midazolāms	Placebo (midazolāma glābējzāles)	Remimazolāms	Midazolāms	Placebo (midazolāma glābējzāles)
Analīzē iekļauto pacientu skaits	296	102	60	300	68	60
Mediāna (95 % TI)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0, 20,0)	19,5 (18,0, 21,0)	4,1 (4,0, 4,8)	15,5 (13,8, 16,7)	17,0 (16,0, 17,5)
Mīn., maks.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Terapijai paredzēto pacientu kopa ietver visus randomizētos pacientus.

8. tabula. Laiks līdz samaņas atgūšanai 3. posma klīniskajos pētījumos ar intravenozi lietojamu remimazolāmu un procedūras ilgumu < 30 minūtes (terapijai paredzēto pacientu kopa)

Pētījums	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ārstēšanas grupa	Remimazolāms	Midazolāms	Placebo (midazolāma glābējzāles)	Remimazolāms	Midazolāms	Placebo (midazolāma glābējzāles)
Laiks līdz pilnīgai modrībai ¹ no pēdējās devas (minūtes)						
Analīzē iekļauto pacientu skaits	284	97	57	268	63	54
Mediāna (95 % TI)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29,0 (24,0, 33,0)	10,3 (9,8, 12,0)	18,0 (11,0, 20,0)	17,5 (13,0, 23,0)
Min., maks.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Laiks, līdz pacients ir gatavs izrakstīšanai no ārstniecības iestādes ² , skaitot no pēdējās devas (minūtes)						
Analīzē iekļauto pacientu skaits	294	98	58	260	62	53
Mediāna (95 % TI)	51,0 (49,0, 54,0)	56,5 (52,0, 61,0)	60,5 (56,0, 67,0)	62,5 (60,0, 65,0)	70,0 (68,0, 87,0)	85,0 (71,0, 107,0)
Min., maks.	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Laiks līdz atkal normālam stāvoklim ³ , skaitot no pēdējās devas (stundas)						
Analīzē iekļauto pacientu skaits	292	95	54	230	56	46
Mediāna (95 % TI)	3,2 (3,0, 3,5)	5,7 (4,5, 6,9)	5,3 (3,3, 7,2)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Min., maks.	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Piezīme¹. Pilnīga modrība tiek definēta kā pirmie trīs secīgie MOAA/S mērījumi no pieciem pēc pētāmo zāļu vai glābējzāļu pēdējās devas ievadīšanas sākuma.

Piezīme². Laiku, kad pacients ir gatavs izrakstīšanai no ārstniecības iestādes, noteica ar staigāšanas testu.

Piezīme³. Datumu un laiku, kad pacients savā subjektīvajā vērtējumā "atkal ir atgriezies normālā stāvoklī", dokumentēja, pētījuma māšai telefoniski sazinoties ar pacientu 4. dienā (+3/-1 dienas) pēc procedūras.

Terapijai paredzēto pacientu kopa ietver visus randomizētos pacientus.

9. tabula. Laiks līdz samaņas atgūšanai 3. posma klīniskajos pētījumos ar intravenozi lietojamu remimazolāmu un procedūras ilgumu ≥ 30 minūtes (terapijai paredzēto pacientu kopa)

Pētījums	CNS7056-006			CNS7056-008		
Ārstēšanas grupa	Remimazolāms	Midazolāms	Placebo (midazolāma glābējzāles)	Remimazolāms	Midazolāms	Placebo (midazolāma glābējzāles)
Laiks līdz pilnīgai modrībai ¹ no pēdējās devas (minūtes)						
Analīzē iekļauto pacientu skaits	1	3	2	30	4	5
Mediāna (95 % TI)	6,0 (N/P)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Min., maks.	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Laiks, līdz pacients ir gatavs izrakstīšanai no ārstniecības iestādes ² , skaitot no pēdējās devas (minūtes)						
Analīzē iekļauto pacientu skaits	1	3	2	29	4	5
Mediāna (95 % TI)	58,0 (N/P)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Min., maks.	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Laiks līdz atkal normālam stāvoklim ³ , skaitot no pēdējās devas (stundas)						
Analīzē iekļauto pacientu skaits	1	3	2	19	4	3
Mediāna (95 % TI)	3,3 (N/P)	8,1 (7,0, 14,4)	5,2 (4,6, 5,8)	16,7 (4,7, 21,0)	2,7 (0,9, 5,1)	9,1 (3,6, 37,0)
Min., maks.	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Piezīme¹. Pilnīga modrība tiek definēta kā pirmie trīs secīgie MOAA/S mērījumi no pieciem pēc pētāmo zāļu vai glābējzāļu pēdējās devas ievadīšanas sākuma.

Piezīme². Laiku, kad pacients ir gatavs izrakstīšanai no ārstniecības iestādes, noteica ar staigāšanas testu.

Piezīme³. Datumu un laiku, kad pacients savā subjektīvajā vērtējumā "atkal ir atgriezies normālā stāvoklī", dokumentēja, pētījuma māsaī telefoniski sazinoties ar pacientu ceturtajā dienā (+3/-1 dienas) pēc procedūras.

Terapijai paredzēto pacientu kopa ietver visus randomizētos pacientus.

N/P: nav piemērojams

Klīniskais drošums

Procedūrās, kas bija īsākas nekā 30 minūtes, ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās biežums bija 80,9 %, 90,8 % un 82,3 % attiecīgi remimazolāma, midazolāma un placebo grupā. Procedūrās, kas ilga 30 minūtes vai ilgāk, ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās biežums bija 87,1 % remimazolāma grupā un 100 % gan midazolāma, gan placebo grupā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *Byfavo* vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās sedācijas stāvokļa ierosināšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Remimazolāmu ievada intravenozi.

Izkliede

Remimazolāma vidējais izkļiedes pusperiods ($t_{1/2\alpha}$) ir 0,5–2 minūtes. Tā izkļiedes tilpums (V_z) ir 0,9 l/kg. Remimazolāms un tā galvenais metabolīts (CNS7054) mēreni (~90 %) saistās pie plazmas proteīniem, galvenokārt pie albumīna.

Biotransformācija

Remimazolāms ir esteru grupas zāles, kuras galvenokārt aknās atrodamais enzīms CES-1 ātri pārveido par farmakoloģiski neaktīvu karbonskābes metabolītu (CNS7054).

Remimazolāma galvenais metabolisma ceļš ir konvertēšanās par CNS7054, kas pēc tam nelielā daudzumā tālāk metabolizējas hidroksilācijas un glikuronidācijas procesā. Konvertēšanu par CNS7054 mediē aknu karboksilesterāzes (galvenokārt 1A tips), bet citohroma P450 enzīmi būtiski neietekmē šo procesu.

In vitro pētījumos nav gūti nekādi pierādījumi tam, ka remimazolāms vai CNS7054 inhibētu citohroma P450 izoenzīmus CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 un CYP2C8. Netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A2, 2B6 un 3A4 cilvēkiem. *In vitro* pētījumos netika pierādīta klīniski nozīmīga CES inhibitoru un substrātu ietekme uz remimazolāma metabolismu. Remimazolāms nebija būtisks substrāts cilvēka zāļu transportvielu panelī (OATP1B1, OATP1B3, BCRP un MDR1 (=P-glikoproteīns)). Tas pats attiecas uz CNS7054, kuru pārbaudīja saistībā ar MRP2-4. Savukārt tika konstatēts, ka CNS7054 ir MDR1 un BCRP substrāts. Tika novērots, ka remimazolāms un CNS7054 neinhibē vai nenožīmīgi inhibē cilvēka zāļu transportvielas OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP vai MDR1.

Eliminācija

Remimazolāma vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) ir 7–11 minūtes. Klīrenss ir augsts (68 ± 12 l/h) un nav saistīts ar ķermeņa masu. Veselām personām vismaz 80 % no remimazolāma devas 24 stundu laikā izdalās urīnā kā CNS7054. Urīnā var konstatēt tikai niecīgu daudzumu (< 0,1 %) neizmainīta remimazolāma.

Linearitāte

Salīdzinot remimazolāma devu ar remimazolāma maksimālo koncentrāciju plazmā ($C_{maks.}$) un kopējo iedarbību ($AUC_{0-\infty}$), secināts, ka pastāv devai proporcionāla attiecība brīvprātīgajiem pieaugušajiem devu diapazonā no 0,01 līdz 0,5 mg/kg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecums būtiski neietekmē remimazolāma farmakokinētiku, lietojot to procedurālā sedācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Remimazolāma farmakokinētika nebija izmainīta pacientiem ar vieglu līdz terminālas stadijas nieru slimību, kuriem nav nepieciešama dialīze (tostarp pacientiem ar $GF\bar{A} < 15$ ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Smagi aknu darbības traucējumi izraisīja samazinātu klīrensu un līdz ar to ilgāku atgūšanos no sedācijas (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādība, kas nav novērota klīniskajos pētījumos, bet ir novērota pētījumos ar dzīvniekiem, kuriem ar infūziju ievadīja zāļu šķīdumu līdzīgā koncentrācijā, kā lieto klīniskajā praksē, ir šāda: mehāniska kairinājuma izraisītais asinsvadu sienu primāros bojājumus punkcijas procedūrā var pastiprināt remimazolāma lietošana koncentrācijās, kas pārsniedz 1 līdz 2 mg/ml (infūzijai) vai 5 mg/ml bolus injekcijai.

Reproduktivitāte un attīstība

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos, kas veikti ar maksimālo panesamo devu līmeni, netika konstatēta nekāda ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti un reproduktīvās funkcijas parametriem. Embriotoksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem pat ar augsta līmeņa devām, kas izraisīja toksicitāti mātītēm, tika novērota tikai nenožīmīga embriotoksiskā ietekme (samazināta augļa masa un nedaudz biežāka agrīna un pilnīga augļa resorbcija). Remimazolāms un tā galvenais metabolīts izdalās žurku un trušu pienā. Galveno neaktīvo metabolītu CNS7054 konstatēja zīdīto trušu mazuļu plazmā, taču nav zināms, vai remimazolāms zīdītā mazuļa organismā ir nonācis ar pienu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dekstrāns 40 injekcijām
Laktozes monohidrāts
Sālsskābe (pH korekcijai)
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Nesaderība starp *Byfavo* un vienlaicīgi lietotiem šķīdumiem var radīt nogulsnes/dulķainību, kas var izraisīt medikamenta ievades vietas asinsvadu oklūziju. *Byfavo* ir nesaderīgs ar Ringera laktāta šķīdumu (pazīstams arī kā kombinētais nātrija laktāta šķīdums vai Hartmaņa šķīdums), Ringera acetāta šķīdumu, Ringera bikarbonāta šķīdumu infūzijām un citiem sārmainiem šķīdumiem, jo pie pH 4 vai augstāka pH zāļu šķīdība ir samazināta.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt kopā pa vienu infūzijas sistēmu ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

4 gadi

Stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas

Pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas no 20 līdz 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/ sagatavošanas/ atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa stikla flakons ar aizbāzni (brombutilgumija) un pārklājumu (alumīnijs) ar zilu noplēšamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums: kastīte ar 10 flakoniem

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par lietošanu

Byfavo pirms lietošanas jāsgatavo aseptiskos apstākļos.

Byfavo jāsgatavo, pievienojot 8,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.

Sagatavotais šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens un praktiski bez redzamām daļiņām, un tas satur 2,5 mg/ml remimazolāma. Ja novērotas redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas, šķīdums ir jālikvidē. *Byfavo* ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Pēc atvēršanas flakona saturs parasti ir jāizlieto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu). Norādījumus par zāļu ievadīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ievadīšana kopā ar citiem šķidrumiem

Kad *Byfavo* ir atšķaidīts ar nātrija hlorīdu (0,9 %), šķīdumam ir pierādīta saderība ar šādiem šķidrumiem:

glikoze 5 % w/v intravenozām infūzijām;

glikozes 20 % w/v šķīdums infūzijām;

nātrija hlorīda 0,45 % w/v un glikozes 5 % w/v šķīdums infūzijām;

nātrija hlorīds 0,9 % w/v intravenozām infūzijām;

Ringera šķīdums (nātrija hlorīds 8,6 g/l, kālija hlorīds 0,3 g/l, kalcija hlorīda dihidrāts 0,33 g/l).

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Vācija

Tālr.: +800 4453 4453

E-pasts: info@paion.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1505/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byfavo 50 mg pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur remimazolāma besilātu, kas atbilst 50 mg remimazolāma (remimazolam).

Pēc sagatavošanas katrs koncentrāta ml satur 5 mg remimazolāma.

Nepieciešama atšķaidīšana, lai sasniegtu galīgo koncentrāciju 1-2 mg/ml.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 198 mg dekstrāna 40 injekcijām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts vai gandrīz balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Remimazolāms 50 mg ir indicēts pieaugušajiem intravenozai ievadīšanai un vispārējās anestēzijas uzturēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Remimazolāmu drīkst ievadīt tikai slimnīcās vai atbilstoši aprīkotās dienas terapijas nodaļās ārsti, kas apmācīti veikt anestēziju.

Nepārtraukti jāuzrauga asinsrites un elpošanas funkcijas (piem., elektrokardiogramma (EKG), pulsa oksimetrija) un vienmēr jābūt pieejamām iekārtām brīvu elpceļu uzturēšanai, mākslīgajai ventilācijai un citām reanimācijas iespējām (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Devas

Byfavo deva individuāli jāpielāgo, balstoties uz pacienta reakciju un izmantoto premedikāciju.

Kombinācijā ar *Byfavo* parasti ievada papildu opioīdu pretsāpju līdzekļus.

Anestēzijas ierosināšana

Remimazolāma infūzijas ātrums jāiestata uz 6 mg/min un jāmēra attiecībā pret pacienta reakciju, līdz klīniskās pazīmes liecina par anestēzijas sākumu, un vajadzības gadījumā to var palielināt līdz maksimāli 12 mg/min.

Vairumam pieaugušo pacientu, visticamāk, būs nepieciešami 10-40 mg *Byfavo*.

Anestēzijas uzturēšana

Anestēzija tiek uzturēta, ievadot remimazolāmu ar nepārtrauktu infūziju.

Ieteicamā sākotnējā deva anestēzijas uzturēšanai ir 1 mg/min remimazolāma ar diapazonu no 0,1 līdz 2,5 mg/min, pamatojoties uz klīnisko spriedumu, lai uzturētu apmierinošu anestēziju.

Anestēzijas uzturēšanai notiekošās infūzijas laikā vienas minūtes laikā var ievadīt papildu 6 mg bolus injekcijas atbilstoši klīniskajām prasībām. 60 minūšu laikā var ievadīt ne vairāk kā trīs (3) bolus injekcijas ar vismaz 5 minūšu intervālu.

Operācijas beigās (piem., 15 minūtes pirms beigām) remimazolāma devu var samazināt, lai atvieglotu ātrāku atgūšanos no anestēzijas iedarbības.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki, pacienti ar Amerikas Anesteziologu biedrības Fiziskā stāvokļa novērtējumu (ASA-PS) III–IV un pacienti ar ķermeņa masu < 50 kg

Gados vecāki pacienti un pacienti ar ASA-PS III–IV var būt jutīgāki pret anestēzijas līdzekļu iedarbību. Tāpēc ir ļoti svarīgi pirms remimazolāma ievadīšanas rūpīgi izvērtēt vispārējo stāvokli ≥ 65 gadus veciem pacientiem un/vai pacientiem ar ASA-PS III–IV, īpaši pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 50 kg), lai pieņemtu lēmumu par individuālu devas pielāgošanu šādiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sākuma deva jāapsver zemākajā diapazonā.

Nieru darbības traucējumi

Neatkarīgi no nieru darbības traucējumu pakāpes deva nav jāpielāgo (arī pacientiem ar glomerulāro filtrācijas ātrumu (GFĀ) < 15 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Remimazolāmu metabolizējošais enzīms (karboksilesterāze-1 (CES-1)) galvenokārt atrodas aknās, un paaugstināta aknu darbības traucējumu pakāpe ietekmē remimazolāma klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Devu netiek ieteikts pielāgot pacientiem ar viegliem (5 un 6 punkti Čailda-Pjū klasifikācijā) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (7–9 punkti Čailda-Pjū klasifikācijā). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (10–15 punkti Čailda-Pjū klasifikācijā; dati par tikai 3 personām klīniskajos pētījumos) klīniskā ietekme var būt izteiktāka un turpināties ilgāk nekā veselīgiem cilvēkiem. Deva nav jāpielāgo, taču jāpievērš rūpīga uzmanība titrēšanas devu laikam, un remimazolāma titrēšana jāveic, piesardzīgi vērojot iedarbību uz šiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Remimazolāma drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Citas populācijas

Remimazolāma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kam veikta intrakraniāla operācija, un pacientiem ar iepriekš esošiem kognitīviem traucējumiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Remimazolāms ir paredzēts intravenozai lietošanai. Pirms lietošanas remimazolāms jā sajauc un jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas un par ievadīšanu kopā ar citiem šķīdumiem skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem benzodiazepīniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Nestabila myasthenia gravis.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kardiorespiratorās nevēlamās blakusparādības

Saistībā ar remimazolāma lietošanu ziņots par kardiorespiratorām nevēlamajām blakusparādībām, tostarp elpošanas nomākumu, bradikardiju un hipotensiju. Remimazolāma lietošana var būt saistīta ar pārejoši palielinātu sirdsdarbības ātrumu (par 10–20 sitieniem minūtē), kas rodas jau 30 sekundes pēc devas ievadīšanas sākuma. Šāda sirdsdarbības ātruma palielināšanās sakrīt ar asinsspiediena pazemināšanos, un tas var sekmēt QT intervāla korekciju atbilstoši sirdsdarbības ātrumam, nedaudz pagarinot QTcF intervālu pirmajās minūtēs pēc zāļu ievadīšanas. Īpaša uzmanība jāpievērš gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veciem), pacientiem ar pasliktinātu respiratoro funkciju un/vai sirdsdarbību vai pacientiem ar sliktāku vispārējo veselības stāvokli (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Opioīdu vienlaicīga lietošana

Remimazolāma lietošana vienlaicīgi ar opioīdiem var izraisīt elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Ieteicams ievērot piesardzību ar pacientiem, kuri ilgstoši lieto opioīdus; nedrīkst pieņemt, ka šī ietekme pavājināsies (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Alkohola/ centrālās nervu sistēmas (CNS) nomācošu līdzekļu vienlaicīga lietošana

Jāizvairās no remimazolāma lietošanas vienlaicīgi ar alkoholu un/vai CNS nomācošiem līdzekļiem. Jāizvairās no alkohola lietošanas 24 stundu laikā pirms remimazolāma ievadīšanas. Šāda vienlaicīga lietošana var potenciāli pastiprināt remimazolāma klīnisko iedarbību, tostarp elpošanas nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hroniska CNS nomācošu līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuri saņem hronisku benzodiazepīna terapiju (piemēram, bezmiega vai trauksmes stāvokļu ārstēšanai), var attīstīties pieradums pret remimazolāma sedatīvo/ hipnotisko iedarbību. Tāpēc, lai sasniegtu vēlamu anestēzijas līmeni, var būt nepieciešama lielāka remimazolāma kumulatīvā deva. Līdzīgu ietekmi var novērot arī citiem CNS nomācošajiem līdzekļiem. Ieteicams ievērot 4.2. apakšpunktā norādīto titrēšanas režīmu un pakāpeniski palielināt devu, pamatojoties uz pacienta reakciju, līdz sasniegta vajadzīgā dziļuma anestēzija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uzraudzība

Remimazolāmu drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuri apmācīti anestēzijas veikšanā, un zāles jāievada apstākļos, kur ir viss aprīkojums respiratorās un kardiovaskulārās funkcijas uzraudzīšanai un atbalstīšanai. Darbiniekiem, kuri ievada šīs zāles, jābūt atbilstoši apmācītiem, kā atpazīt un ārstēt gaidāmās nevēlamās blakusparādības, tostarp kā veikt kardiopulmonālo reanimāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstam arī jāzina, cik ilgā laikā pacienti klīniskajos pētījumos parasti atgūvās no ietekmes, ko rada remimazolāma un opioīdu vienlaicīga lietošana (skatīt 5.1. apakšpunktu), bet šis laiks individuāliem pacientiem var atšķirties. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga līdz brīdim, kad veselības aprūpes speciālists uzskata, ka viņi ir pietiekami atguvušies.

Amnēzija

Remimazolāms var izraisīt anterogrādu amnēziju. Ja amnēzija ieilgst, tā var radīt problēmas ambulatorajiem pacientiem, kurus pēc medicīniskās iejaukšanās paredzēts izrakstīt no ārstniecības

iestādes. Pēc remimazolāma ievadīšanas ārstam jānovērtē pacientu stāvoklis un jāizraksta pacienti no slimnīcas vai konsultatīvā kabineta tikai tad, kad pacientiem sniegti atbilstoši ieteikumi un atbalsts.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir samazināts klīrenss, zāļu klīniskā ietekme var būt izteiktāka un ilgstošāka (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šādi pacienti var būt uzņēmīgāki pret elpošanas nomākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Myasthenia gravis

Jāievēro īpaša piesardzība, lietojot remimazolāmu pacientiem ar *myasthenia gravis* (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Narkotiku lietošana un fiziska atkarība

Remimazolāmam piemīt ļaunprātīgas lietošanas un atkarības veicināšanas potenciāls. Tas jāņem vērā, parakstot vai lietojot remimazolāmu gadījumos, kad ir bažas par paaugstinātu nepareizas vai ļaunprātīgas lietošanas risku.

Delīrijs

Pēcoperācijas delīrijs un ar to saistītie neiropsihiskie notikumi rodas ar ziņoto sastopamības biežumu no 4 līdz 53,3 % dažādos publicētos pētījumos ar sedatīviem vai anestēzijas līdzekļiem, ko lieto ķirurģijai vai dziļai sedācijai intensīvās terapijas laikā. Riska faktori ir, bet ne tikai, vecums, jau esoši kognitīvie traucējumi, anestēzijas vai sedācijas ilgums un dziļums, lielākas ilgstošas darbības benzodiazepīnu devas, vielmaiņas traucējumi, piemēram, diabēts, elektrolītu traucējumi, hipoksija, hiperkapnija, hipotensija un infekcijas. Lai gan nav skaidrs, vai remimazolāms pats var izraisīt vai veicināt pēcoperācijas delīrija risku, jāizmanto mazākā efektīvā deva. Ja rodas pēcoperācijas delīrijs, papildus atbilstoši paša delīrija ārstēšanai ir atbilstoši jāārstē visi vērā ņemamie riska faktori. Pacientus nedrīkst izrakstīt pirms pilnīgas samaņas atgūšanas, jo pastāv iespējamā riska, piem., nelaimes gadījumu dēļ.

Paradoksālas reakcijas

Lietojo benzodiazepīnus, ziņots par tādām paradoksālām reakcijām kā uzbudinājums, negribētas kustības (tostarp toniski/kloniski krampji un muskuļu trīce), hiperaktivitāte, naidīgums, niknuma reakcija, agresivitāte, paroksizms uzbudinājums un uzbrukumi. Šīs reakcijas biežāk rodas gados vecākiem pacientiem, lietojot lielas devas un/vai ja injekcija tiek veikta ātri.

Paildzināta zāļu iedarbība

Dažiem pacientiem pēc remimazolāma ievadīšanas beigām pēc operācijas tika novērota ilgstoša remimazolāma iedarbība (sedācija, laiks līdz orientācijai). Tas biežāk notika gados vecākiem pacientiem (> 65 gadus veciem), pacientiem ar ASS III-IV un tiem, kuri pēdējā anestēzijas stundā saņēma lielākas remimazolāma devas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles katrā 50 mg flakonā satur 198 mg dekstrāna 40 injekcijām. Dekstrāni dažiem pacientiem var izraisīt anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu farmakokinētiskā mijiedarbība

Remimazolāmu metabolizē CES 1A tips. Nav veikts neviens *in vivo* zāļu mijiedarbības pētījums. *In vitro* dati ir apkopoti 5.2. apakšpunktā.

Zāļu farmakodinamiskā mijiedarbība

Pastiprināta sedācija vienlaicīgi ar CNS nomācošiem līdzekļiem un opioīdiem

Remimazolāma lietošana vienlaicīgi ar opioīdiem un CNS nomācošiem līdzekļiem, tostarp alkoholu, var pastiprināt sedāciju un kardiorespiratoro funkciju nomākumu. Piemēri ir opiātu atvasinājumi (lieto kā pretsāpju līdzekļus, pretklepus līdzekļus vai aizstājterapiju), antipsihotiskie līdzekļi, citi benzodiazepīni (lieto kā anksiolītiskos vai miega līdzekļus), barbiturāti, propofols, ketamīns, etomidāts, sedatīvie antidepresanti, ne jaunākie H1 antihistamīna līdzekļi un centrālas iedarbības hipotensīvie līdzekļi.

Remimazolāma lietošana vienlaicīgi ar opioīdiem var izraisīt dziļu sedāciju un elpošanas nomākumu. Ir jāuzrauga pacientu elpošanas nomākuma līmenis un sedācijas/anestēzijas dziļums (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Jāizvairās no alkohola lietošanas 24 stundu laikā pirms remimazolāma ievadīšanas, jo tas var ievērojami pastiprināt remimazolāma sedatīvo iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par remimazolāma lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk nekā 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no *Byfavo* lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai remimazolāms un tā galvenais metabolīts (CNS7054) izdalās mātes pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem norāda uz remimazolāma un CNS7054 izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, tāpēc jāizvairās no remimazolāma lietošanas sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Ja ir nepieciešams lietot remimazolāmu, tad ieteicams pārtraukt krūts barošanu uz 24 stundām pēc zāļu ievadīšanas.

Fertilitāte

Dati par remimazolāma ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem netika konstatēta nekāda remimazolāma terapijas ietekme uz pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Remimazolāms būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pirms remimazolāma lietošanas pacients jābrīdina, ka viņš nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr nav pilnīgi atguvies. Ārstam jāpieņem lēmums par to, kad pacients var doties mājās vai atsākt ierastās darbības. Vēlams sniegt pacientam atbilstošus ieteikumus un atbalstu, pirms pacients dodas mājās pēc izrakstīšanas no ārstniecības iestādes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuriem intravenozi ievadīja remimazolāmu vispārējai anestēzijai, ir hipotensija (51 %), slikta dūša (22,1 %), vemšana (15,2 %) un bradikardija (12,8 %). Jāveic drošības pasākumi, lai kontrolētu hipotensijas un bradikardijas rašanos klīniskajā praksē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kontrolētos klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar intravenozi ievadamu remimazolāmu vispārējā anestēzijā, ir uzskaitītas 1. tabulā saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu. Nevēlamās blakusparādības katrā biežuma grupā uzrādītas smaguma samazināšanās secībā. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Imūnsistēmas traucējumi Nav zināmi	Anafilaktiska reakcija
Psihiskie traucējumi Bieži	Uzbudinājums
Nervu sistēmas traucējumi Bieži	Galvassāpes Miegainība
Sirds funkcijas traucējumi Ļoti bieži	Bradikardija ^{1*}
Asinsvadu sistēmas traucējumi Ļoti bieži	Hipotensija ^{2*}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības Bieži Retāk	Elpošanas nomākums ^{3*} Žagas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi Ļoti bieži Ļoti bieži Retāk	Slikta dūša Vemšana Glosoptoze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā Bieži Bieži Retāk	Drebuļi Paildzināta zāļu iedarbība ^{4*} Hipotermija

¹ Bradikardija ietver šādus identificētos notikumus: bradikardija, sīnusa bradikardija un palēnināts sirdsdarbības ātrums.

² Hipotensija ietver šādus identificētos notikumus: hipotensija, procedurāla hipotensija, pēcprocedurāla hipotensija, pazemināts asinsspiediens, pazemināts vidējais arteriālais asinsspiediens, ortostatiska hipotensija un ortostatiska nepanesība.

³ Elpošanas nomākums ietver šādus identificētos notikumus: hipoksija, palēnināta elpošana, dispnoja, pazemināts skābekļa piesātinājums, hipopnoja, elpošanas nomākums un elpceļu traucējumi.

⁴ Paildzināta zāļu iedarbība aptver šādus identificētos notikumus: aizkavēta atgūšanās no anestēzijas, miegainība un paildzināta terapeitisko zāļu iedarbība.

* Skatīt atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ziņotās nevēlamās blakusparādības hipotensija, elpošanas nomākums un bradikardija ir medicīniski jēdzieni, kas ietver notikumu grupu (skatīt 1.–3. zemspītras piezīmi zem 1. tabulas); šo ziņoto

notikumu sastopamība vismaz 1 % pacientu, kuri saņēma remimazolāmu, ir norādīta 2. tabulā pēc smaguma pakāpes.

2. tabula. Atsevišķas nevēlamās blakusparādības

Nevēlamā blakusparādība Ziņotā notikuma termins	Viegli	Vidēji smagi	Smagi
Bradikardija			
Bradikardija	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Pazemināts sirdsdarbības ātrums	1,2 %	0,6 %	0 %
Hipotensija			
Pazemināts asinsspiediens	18 %	2,1 %	0 %
Hipotensija	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Pazemināts vidējais arteriālais asinsspiediens	3 %	0,1 %	0 %
Procedurāla hipotensija	2,5 %	0,6 %	0 %
Elpošanas nomākums			
Pazemināts skābekļa piesātinājums	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hipoksija	3 %	0,3 %	0 %

Citas īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti un/vai pacienti ar ASA-PS III–IV

Kardio-respiratori notikumi

Kontrolētos pētījumos vispārējā anestēzijā ≥ 65 gadus veciem pacientiem nevēlamās blakusparādības, kas grupētas ar terminiem “hipotensija” (64,2 % pret 35,4 %), “elpošanas nomākums” (11,6 % pret 5,8 %) un bradikardija (19 % pret 4,5 %), radās biežāk nekā pacientiem, kuri ir jaunāki par 65 gadiem. Arī pacientiem ar ASA-PS III–IV hipotensija (70,2 % pret 32,6 %), elpošanas nomākums (15,7 % pret 2,4 %) un bradikardija (18,1 % pret 6,9 %) radās biežāk nekā pacientiem ar ASA-PS I–II (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Paildzināta sedācija

Kontrolētos vispārējās anestēzijas pētījumos pacientiem, kas bija ≥ 65 gadus veci, biežāk novēroja notikumus, kas grupējami kā paildzināta zāļu iedarbība (11 % pret 2,3 %), nekā pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Pacientiem ar ASA-PS III–IV arī tika konstatēts lielāks paildzinātas zāļu iedarbības biežums (12,7 % pret 1,2 %) nekā pacientiem ar ASA-PS I–II (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tika ziņots, ka elpošanas nomākums (hipoksija/pazemināts skābekļa piesātinājums) radās 2 no 8 pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 1 no 3 personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem īpašā klīniskajā pētījumā, kur vērtēja remimazolāma lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Paredzams, ka remimazolāma pārdozēšanas simptomi izpaudīsies kā plašāka šo zāļu farmakoloģiskā iedarbība, un var rasties viena vai vairākas no šīm pazīmēm: hipotensija, bradikardija un elpošanas nomākums.

Pārdozēšanas ārstēšana

Jāuzrauga pacienta organisma stāvokļa galvenie rādītāji un jāuzsāk atbalsta pasākumi, kā nosaka pacienta klīniskais stāvoklis, tostarp jānodrošina elpceļu caurlaidība, jāpanāk pietiekama plaušu ventilācija un jāizveido atbilstoša intravenozā piekļuve. Simptomātiska ārstēšana var būt īpaši nepieciešama, ja ir ietekmēta pacienta kardiorespiratorā funkcija vai centrālā nervu sistēma. Benzodiazepīnu sedatīvās ietekmes pilnīgai vai daļējai neitralizēšanai ir indicēts flumazenils, specifisks benzodiazepīna receptoru antagonists, un to var lietot situācijās, kad notikusi apstiprināta vai iespējama remimazolāma pārdozēšana.

Flumazenilu paredzēts lietot papildus atbilstošai benzodiazepīna pārdozēšanas ārstēšanai, nevis tās vietā. Flumazenils tikai neitralizēs benzodiazepīna ierosināto iedarbību, bet nenovērsīs citu vienlaicīgi lietoto zāļu, piemēram, opioīdu, ietekmi.

Atbilstošu laiku pēc ārstēšanas jāvēro, vai ar flumazenilu ārstētajiem pacientiem nerodas atkārtota sedācija, elpošanas nomākums un cita veida benzodiazepīna pēdarbība. Taču, tā kā flumazenila eliminācijas pusperiods ir aptuveni tāds pats kā remimazolāmam, atkārtotas sedācijas risks pēc flumazenila lietošanas ir zems.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, miega un sedatīvie līdzekļi, ATĶ kods: N05CD14.

Darbības mehānisms

Remimazolāms ir īpaši īsas darbības benzodiazepīna sedatīvais/ hipnotiskais līdzeklis. Remimazolāma ietekme uz CNS ir atkarīga no intravenozi ievadītās devas un citu zāļu klātbūtnes vai neesamības. Remimazolāms ar augstu afinitāti piesaistās A tipa gamma aminosviestskābes (GASAA) receptoru benzodiazepīna vietām, bet tā karbonskābes metabolītam (CNS7054) ir aptuveni 300 reīzu mazāka afinitāte pret šiem receptoriem. Remimazolāms neuzrāda skaidru selektivitāti starp GASAA receptora apakštīpiem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Remimazolāma primārā farmakodinamiskā iedarbība ir sedācija un hipnoze.

Sedāciju novēro, sākot ar vienreizējām bolus devām 0,05–0,075 mg/kg veseliem jauniem pieaugušajiem, un tā iestājas 1 līdz 2 minūšu laikā pēc devas ievadīšanas. Vieglas vai vidēji spēcīgas sedācijas ierosināšana ir saistīta ar aptuveni 0,2 µg/ml zāļu koncentrāciju plazmā. Samaņas zudumu novēro ar devu 0,1 mg/kg (gados vecākiem cilvēkiem) vai 0,2 mg/kg (veseliem jauniem pieaugušajiem), un tas ir saistīts ar aptuveni 0,65 µg/ml zāļu koncentrāciju plazmā. Anestēzijas uzturēšanas laikā remimazolāma koncentrācija plazmā parasti ir 1 µg/ml diapazonā, ja vienlaikus tiek ievadīts remifentanils. Laiks līdz pilnīgas modrības atgūšanai bija 10 min pēc 0,075 mg/kg remimazolāma devas.

Pēc remimazolāma ievadīšanas var rasties anterogrāda amnēzija, kas neļauj pacientiem atcerēties procedūras laikā notikušo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Remimazolāma efektivitāte tika pamatota divos centrālajos pētījumos CNS7056-022 un ONO-2745-05 ar pieaugušiem pacientiem (vecumā no 20 līdz 91 gadam) ar ASA-PS I-IV, kuriem tika veiktas jauktas plānveida operācijas. Remimazolāma datubāzē ietilpst papildu propofola klīniskie pētījumi par sirds operācijām (CNS7056-010 un CNS7056-011).

ONO-2745-05: šis bija II.b/III. fāzes daudzcentru, randomizēts, paralēlu grupu pētījums par remimazolāmu, salīdzinot ar propofolu, ķirurģiskiem pacientiem, kuriem tika piešķirta I vai II ASA klase un vispārējā anestēzija tika veikta Japānā. Remimazolāms tika ievadīts devā 6 (n=158) vai 12 mg/kg/h (n=156) nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā līdz samaņas zudumam. Pēc samaņas zuduma tika uzsākta nepārtraukta intravenoza infūzija ar devu 1 mg/kg/h, pēc tam infūzijas ātrums tika atbilstoši pielāgots (maksimālā atļautā deva, 2 mg/kg/h), pamatojoties uz individuālu pētāmo personu vispārējā stāvokļa uzraudzību līdz operācijas beigām.

CNS7056-022: šis bija Eiropas, apstiprinošs pētījums, lai noteiktu, vai remimazolāma efektivitāte nav sliktāka un vai tam ir augstāka hemodinamiskā stabilitāte salīdzinājumā ar propofolu vispārējās anestēzijas ierosināšanai un uzturēšanai plānveida operācijas laikā pacientiem, kuri novērtēti ar ASA III vai IV klasi. Pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti remimazolāma (n=270) vai propofola grupā (n=95). Remimazolāms tika ievadīts devā 6 mg/min 3 minūtes, kam sekoja 2,5 mg/min 7 minūtes un 1,5 mg/min vēl 10 minūtes. Pēc tam vispārējā anestēzija tika uzturēta ar infūzijas ātrumu 1 mg/min ar pielāgojumiem no 0,7-2,5 mg/min, pamatojoties uz individuālu pētāmo personu vispārējā stāvokļa uzraudzību līdz operācijas beigām.

Primārie mērķparametri centrālajos klīniskajos pētījumos definēti kā:

- vispārējās anestēzijas uzturēšanas laika procentuālā daļa ar Narcotrend indeksu (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022);
- vispārējās anestēzijas līdzekļa funkcionālā spēja, kas novērtēta ar 3 mainīgo lielumu kombināciju: “intraoperatīva pamošanās vai atceršanās”, “glābšanas sedācijas nepieciešamība ar citiem sedatīviem līdzekļiem” un “ķermeņa kustība”. (ONO-2745-05).

Primārais mērķparametrs tika sasniegts abos klīniskajos pētījumos (skatīt 3. tabulu). Visas remimazolāma devas nebija sliktākas par propofolu.

3. tabula. Primārie mērķparametri no centrālajiem klīniskajiem pētījumiem

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Spēja kā vispārējās anestēzijas līdzeklim	-	-	100 %	100 %	100 %
Vidējā laika Narcotrend indekss ≤ 60	95 %	99 %	-	-	-

Ierosināšanas deva 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) vai 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolāms, PROP: propofols

Pētījumā CNS7056-022 galvenais sekundārais mērķparametrs bija hemodinamiskā stabilitāte, kas novērtēta kā absolūta vai relatīva hipotensija un vazopresora lietošana. Tas tika novērtēts laika posmā pirms operācijas sākuma, un apkopots 4. tabulā. Ar remimazolāmu ārstētiem pacientiem bija mazāk gadījumu, kad vidējais arteriālais spiediens (MAP) bija 1 min zem 65 mmHg, un retāk bija nepieciešama vazopresora dozēšana.

4. tabula. Sekundārie mērķparametri 3. fāzes klīniskā pētījumā CNS7056-022

Mērķparametrs	Remimazolāms N = 270	Propofols N = 95
MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg IMP lietošanas sākumā līdz 15 minūtēm pēc pirmā iegriezuma ādā 1 minūtes laikā, notikumu skaits Vidēji ± standarta novirze TI 95 % Mediāna (minimums, maksimums) Mazākā kvadrāta vidējo elementu atšķirība starp ārstēšanām (95 % TI)	6,62 ± 6,604 (5,83 līdz 7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,75 līdz 10,4) 6 (3, 11)
Norepinefrīna lietošana Norepinefrīna bolus injekcija vai infūzija vai nepārtraukta infūzija 2 minūšu laikā, notikumu skaits Vidēji ± standarta novirze TI 95 % Mediāna (minimums, maksimums) Mazākā kvadrāta vidējo elementu atšķirība starp ārstēšanām (95 % TI)	14,06 ± 13,540 (12,4 līdz 15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9 līdz 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg UN/VAI Norepinefrīna lietošana Notikumu skaits Vidēji ± standarta novirze CI 95% Mediāna (minimums, maksimums) Mazākā kvadrāta vidējo elementu atšķirība starp ārstēšanām (95 % TI)	20,68 ± 16,444 (18,7 līdz 22,6) 21 (0, 68)	28,41 ± 17,468 (24,9 līdz 31,9) 30 (0, 75)

IMP = pētāmās zāles; MAP = vidējais arteriālais asinsspiediens

Remimazolāma ierosināšanas un atgūšanās profilu raksturoja ar laiku līdz notikumam sekundāriem mērķparametriem, kas novērtēti centrālajos klīniskajos pētījumos. Katrā pētījumā laiks līdz atgūšanās mērķparametram bija nedaudz ilgāks remimazolama grupā nekā propofola grupā (5. tabula).

5. tabula. Ierosināšanas un atgūšanās mērķparametri 3. fāzes klīniskajos pētījumos

Mediānas laiks	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ⁶	RMZ ¹² ³	PROP
Ierosināšanas mērķparametri					
- Laiks līdz samaņas zaudēšanai	2,5 min	3 min	100,5 sek.	87,5 sek.	80 sek.
Pacienti (n)	268	95	150	150	75
95 % TI	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	N/P	N/P	N/P
Min.; maks.	N/P	N/P	24; 165 sek.	30; 170 sek.	17; 280 sek.
Atgūšanās mērķparametri					
Laiks no IMP [§] ievadīšanas pārtraukšanas līdz					
- Ekstubācija	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Pacienti (n)	263	95	150	150	75
95 % TI	11 – 13 min	10 – 12 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	N/P	N/P	N/P
Min.; maks.	N/P	N/P	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Pamošanās [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Pacienti (n)	257	95	150	150	75
95 % TI	13 – 17 min	10 – 13 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	N/P	N/P	N/P
Min.; maks.	N/P	N/P	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientācija ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Pacienti (n)	262	95	149	149	75
95 % TI	47 – 61 min	27 – 33 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	N/P	N/P	N/P
Min.; maks.	N/P	N/P	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Modificēts Aldrete rezultāts ≥ 9	53 min	37 min			
Pacienti (n)	260	94			
95 % TI	44 – 58 min	28 – 45 min	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
...Min.; maks.	N/P	N/P			
- Izrakstīšana no operāciju zāles			25 min	25 min	16 min
Pacienti (n)			150	150	75
95 % TI	N/P	N/P	N/P	N/P	N/P
Q1; Q3			N/P	N/P	N/P
Min.; maks.			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Ierosināšanas devas remimazolāmam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h vai (3) 12 mg/kg/h, (4) propofola deva ekvipotenciāla remimazolāmam

ONO-2745-05: acu atvēršana; CNS7056-022: reaģēšana uz verbālu komandu (MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05: dzimšanas datuma nosaukšana; CNS7056-022: orientācija uz vietu, laiku, situāciju un personu

§ Pētāmās zāles

Klīniskais drošums

Ar propofolu kontrolētos klīniskajos pētījumos ar ārstēšanu saistīto nevēlamo blakusparādību rašanās biežums bija 90,7 % remimazolāma zemas izraisīšanas devas grupās, 83,7 % remimazolāma lielas izraisīšanas devas grupās un 92,5 % propofola grupās. Jo īpaši hemodinamisko blakusparādību biežums bija mazāks remimazolāma devu grupās, salīdzinot ar propofola grupām (6. tabula).

6. tabula. Pacientu skaits ar hemodinamiskās nestabilitātes nevēlamiem notikumiem ar propofolu kontrolētos klīniskajos pētījumos

Kopējais pacientu skaits	remimazolāms N=671	propofols N=226
Pacientu skaits ar notikumiem		
Hipotensija n (n/N%) [95%TI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradikardija n (n/N%) [95%TI]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *Byfavo* vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās vispārējās anestēzijas stāvokļa ierosināšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Remimazolāmu ievada intravenozi.

Izkliede

Remimazolāma vidējais izklijes pusperiods ($t_{1/2\alpha}$) ir 0,5–2 minūtes. Tā izklijes tilpums (V_d) ir 0,9 l/kg. Remimazolāms un tā galvenais metabolīts (CNS7054) mēreni (~90 %) saistās pie plazmas proteīniem, galvenokārt pie albumīna.

Biotransformācija

Remimazolāms ir esteru grupas zāles, kuras galvenokārt aknās atrodamais enzīms CES-1 ātri pārveido par farmakoloģiski neaktīvu karbonskābes metabolītu (CNS7054).

Remimazolāma galvenais metabolisma ceļš ir konvertēšanās par CNS7054, kas pēc tam nelielā daudzumā tālāk metabolizējas hidroksilācijas un glikuronidācijas procesā. Konvertēšanu par CNS7054 mediē aknu karboksilesterāzes (galvenokārt 1A tips), bet citohroma P450 enzīmi būtiski neietekmē šo procesu.

In vitro pētījumos nav gūti nekādi pierādījumi tam, ka remimazolāms vai CNS7054 inhibētu citohroma P450 izoenzīmus CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 un CYP2C8. Netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A2, 2B6 un 3A4 cilvēkiem. *In vitro* pētījumos netika pierādīta klīniski nozīmīga CES inhibitoru un substrātu ietekme uz remimazolāma metabolismu. Remimazolāms nebija būtisks substrāts cilvēka zāļu transportvielu panelī (OATP1B1, OATP1B3, BCRP un MDR1 (=P-glikoproteīns)). Tas pats attiecas uz CNS7054, kuru pārbaudīja saistībā ar MRP2-4. Savukārt tika konstatēts, ka CNS7054 ir MDR1 un BCRP substrāts. Tika novērots, ka remimazolāms un CNS7054 neinhibē vai nenozīmīgi inhibē cilvēka zāļu transportvielas OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP vai MDR1.

Eliminācija

Remimazolāma vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) ir 7–11 minūtes. Simulētais kontekstjutīgais puslaiks pēc 4 h ilgas infūzijas ir $6,6 \pm 2,4$ minūtes. Klīrenss ir augsts (68 ± 12 l/h) un nav saistīts ar ķermeņa masu. Veselām personām vismaz 80 % no remimazolāma devas 24 stundu laikā izdalās urīnā kā CNS7054. Urīnā var konstatēt tikai niecīgu daudzumu ($< 0,1$ %) neizmainīta remimazolāma.

Linearitāte

Salīdzinot remimazolāma devu ar remimazolāma maksimālo koncentrāciju plazmā ($C_{maks.}$) un kopējo iedarbību ($AUC_{0-\infty}$), secināts, ka pastāv devai proporcionāla attiecība brīvprātīgajiem pieaugušajiem devu diapazonā no 0,01 līdz 0,5 mg/kg.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecums būtiski neietekmē remimazolāma farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Remimazolāma farmakokinētika nebija izmainīta pacientiem ar vieglu līdz terminālas stadijas nieru slimību, kuriem nav nepieciešama dialīze (tostarp pacientiem ar $G\dot{F}\dot{A} < 15$ ml/min) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Smagi aknu darbības traucējumi izraisīja samazinātu klīrensu un līdz ar to ilgāku atgūšanos no sedācijas (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Blakusparādība, kas nav novērota klīniskajos pētījumos, bet ir novērota pētījumos ar dzīvniekiem, kuriem ar infūziju ievadīja zāļu šķīdumu līdzīgā koncentrācijā, kā lieto klīniskajā praksē, ir šāda: mehāniska kairinājuma izraisītais asinsvadu sienīņu primāros bojājumus punkcijas procedūrā var pastiprināt remimazolāma lietošana koncentrācijās, kas pārsniedz 1 līdz 2 mg/ml (infūzijai) vai 5 mg/ml bolus injekcijai.

Reproduktivitāte un attīstība

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos, kas veikti ar maksimālo panesamo devu līmeni, netika konstatēta nekāda ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti un reproduktīvās funkcijas parametriem. Embriotoksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem pat ar augsta līmeņa devām, kas izraisīja toksicitāti mātītēm, tika novērota tikai nenozīmīga embriotoksiskā ietekme (samazināta augļa masa un nedaudz biežāka agrīna un pilnīga augļa resorbcija). Remimazolāms un tā galvenais metabolīts izdalās žurku, trušu un aitu pienā. Galveno neaktīvo metabolītu CNS7054 konstatēja zīdīto trušu mazuļu plazmā. Zīdāmiem jēriem piena ar remimazolāmu lietošana izraisīja necīgu biopieejamību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dekstrāns 40 injekcijām
Laktozes monohidrāts
Sālsskābe (pH korekcijai)
Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

6.2. Nesaderība

Nesaderība starp *Byfavo* un vienlaicīgi lietotiem šķīdumiem var radīt nogulsnes/dulķainību, kas var izraisīt medikamenta ievades vietas asinsvada oklūziju. *Byfavo* ir nesaderīgs ar Ringera laktāta šķīdumu (pazīstams arī kā kombinētais nātrija laktāta šķīdums vai Hartmaņa šķīdums), Ringera acetāta

šķīdumu, Ringera bikarbonāta šķīdumu infūzijām un citiem sārmainiem šķīdumiem, jo pie pH 4 vai augstāka pH zāļu šķīdība ir samazināta.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt kopā pa vienu infūzijas sistēmu ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

4 gadi

Stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas

Pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas no 20 līdz 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/ sagatavošanas/ atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. tipa stikla flakons ar aizbāzni (brombutilgumija) un pārklājumu (alumīnijs) ar zāļu noplēšamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums: kastīte ar 10 flakoniem

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Zāļu sagatavošana un atšķaidīšana jāveic, izmantojot aseptikas metodes. Pēc atvēršanas flakona saturs jāizlieto nekavējoties (6.3. apakšpunkts).

Norādījumi par sagatavošanu

Byfavo jāsatavo, pievienojot 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un viegli maisot, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Sagatavotais *Byfavo* būs dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Ja novērotas redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas, šķīdums ir jālikvidē.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ievadīšanai atšķaidītais šķīdums jāatšķaida vēl papildus. No flakona(-iem) ir jāizvelk atbilstošs izšķīdinātā remimazolāma šķīduma daudzums un jāpievieno šļircei vai infūzijas maisam, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai sasniegtu galīgo koncentrāciju 1-2 mg/ml remimazolāma (7. tabula)

7. tabula. Atšķaidīšanas norādījumi

Atšķaidītais šķīdums	Galīgā koncentrācija 2 mg/ml	Galīgā koncentrācija 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg atšķaidīts ar 10 ml)	Atšķaidiet 10 ml atšķaidītā šķīduma ar 15 ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīduma injekcijām	Atšķaidiet 10 ml atšķaidītā šķīduma ar 40 ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīduma injekcijām

Norādījumus par zāļu ievadīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ievadīšana kopā ar citiem šķīdumiem

Kad *Byfavo* ir sagatavots un atšķaidīts ar nātrija hlorīdu (0,9 %), kā aprakstīts iepriekš, šķīdumam ir pierādīta saderība ar šādiem šķīdumiem:
glikoze 5 % w/v intravenozām infūzijām;
glikozes 20 % w/v šķīdums infūzijām;
nātrija hlorīda 0,45 % w/v un glikozes 5 % w/v šķīdums infūzijām;
nātrija hlorīds 0,9 % w/v intravenozām infūzijām;
Ringera šķīdums (nātrija hlorīds 8,6 g/l, kālija hlorīds 0,3 g/l, kalcija hlorīda dihidrāts 0,33 g/l).

Šīs zāles nedrīkst sajaukt vai ievadīt kopā ar citām zālēm vienā infūzijas līnijā, izņemot šajā apakšpunktā aprakstītos šķīdumus.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija
Tālr.: +800 4453 4453
E-pasts: info@paion.com

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1505/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas atbilstoši starptautiskajam reģistrācijas datumam.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byfavo 20 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
remimazolam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur remimazolāma besilātu, kas atbilst 20 mg remimazolāma.
Koncentrācija pēc sagatavošanas: 2,5 mg/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Dekstrāns 40 injekcijām, laktozes monohidrāts, sāļsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Sagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1505/001 **kastīte ar 10 flakoniem**

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (*Lot*)

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

12 ml stikla flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Byfavo 20 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
remimazolam
i. v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (Lot)

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Pēc sagatavošanas: 2,5 mg/ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Byfavo 50 mg pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
remimazolam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur remimazolāma besilātu, kas atbilst 50 mg remimazolāma.
Koncentrācija pēc sagatavošanas (5 mg/ml)
Koncentrācija pēc atšķaidīšanas: 1 vai 2 mg/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Dekstrāns 40 injekcijām, laktozes monohidrāts, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Sagatavotu zāļu uzglabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1505/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (*Lot*)

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**12 ml stikla flakons****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Byfavo 50 mg pulveris koncentrātam
remimazolam
i. v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija (Lot)

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Byfavo 20 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai remimazolam

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Byfavo* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Byfavo* saņemšanas
3. Kā ievada *Byfavo*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Byfavo*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Byfavo* un kādam nolūkam tās lieto

Byfavo ir zāles, kas satur aktīvo vielu remimazolāmu.

Remimazolāms pieder pie vielu grupas, ko sauc par benzodiazepīniem.

Byfavo ir sedatīvs līdzeklis, ko ievada pirms medicīniska izmeklējuma vai procedūras, lai liktu Jums atslābināties un ierosinātu miegainību vai miegu (sedāciju).

2. Kas jums jāzina pirms *Byfavo* saņemšanas

Jums nedrīkstat ievadīt *Byfavo* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret remimazolāmu vai citiem benzodiazepīniem (piemēram, midazolāmu), vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir slimības, ko dēvē par *myasthenia gravis* (muskulu vājums), nestabila forma, kuras gadījumā novājinās krūškurvja muskuļi, kuri palīdz elpot.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Byfavo* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kāda smaga slimība vai stāvoklis, un īpaši šādos gadījumos:

- ja Jums ir ļoti zems vai ļoti augsts asinsspiediens vai Jūs mēdzat zaudēt samaņu;
- ja Jums ir sirdsdarbības problēmas, it īpaši ļoti lēna un/vai neregulāra (aritmiska) sirdsdarbība;
- ja Jums ir elpošanas problēmas, kas ietver elpas trūkumu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir slimība, ko dēvē par *myasthenia gravis* un kuras gadījumā ir vāja muskulatūra;
- ja Jūs regulāri lietojat izklaides narkotikas vai Jums ir bijušas problēmas ar narkotiku lietošanu pagātnē.

Byfavo var izraisīt īslaicīgu atmiņas zudumu. Ārsts novērtēs Jūsu stāvokli, pirms atstāsiet slimnīcu vai klīniku, un sniegs Jums nepieciešamos ieteikumus.

Bērni un pusaudži

Byfavo nedrīkst lietot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadu vecumu, jo šīs zāles nav pētītas bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un *Byfavo*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo īpaši par šādām zālēm:

- opioīdi (ietver pretsāpju līdzekļus, piemēram, morfinu, fentanilu un kodeīnu vai noteiktas pretklepus zāles, vai zāles, kuras lieto kā narkotiku aizstājterapiju);
- antipsihotiskie līdzekļi (zāles, ar kurām ārstē noteiktas psihiskās slimības);
- anksiolītiskie līdzekļi (trankvilizatori vai zāles, kas mazina trauksmi);
- zāles, kas ierosina sedāciju (piemēram, temazepāms vai diazepāms);
- antidepresanti (zāles depresijas ārstēšanai);
- noteikti antihistamīna līdzekļi (zāles alerģiju ārstēšanai);
- noteikti hipotensīvie līdzekļi (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

Ir svarīgi, lai Jūs pateiktu ārstam vai medmāsai, ja pašlaik lietojat citas zāles, jo vairāku zāļu lietošana vienlaikus var mainīt šo zāļu ietekmi.

***Byfavo* un alkohols**

Alkohols var izmainīt *Byfavo* iedarbību. Pastāstiet ārstam vai medmāsai:

- cik daudz alkohola Jūs parasti patērējat un vai Jums ir bijušas problēmas ar alkohola lietošanu.

Nelietojiet alkoholu 24 stundas pirms *Byfavo* saņemšanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet *Byfavo*, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, informējiet ārstu vai medmāsu. Ja barojat bērnu ar krūti, pārtrauciet krūts barošanu uz 24 stundām pēc šo zāļu saņemšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Byfavo izraisa miegainību, aizmāršību un ietekmē koncentrēšanās spēju. Kaut gan šī ietekme ātri pāriet, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr minētā ietekme nav pilnīgi beigusies. Pavaicājiet ārstam, kad Jūs atkal varēsiet vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

***Byfavo* satur injekcijām paredzētu dekstrānu 40.**

Šīs zāles katrā flakonā satur 79,13 mg dekstrāna 40 injekcijām. Retos gadījumos dekstrāns var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas. Ja Jums ir apgrūtināta elpošana vai pietūkums vai Jūs izjūtat vājumu, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

3. Kā ievada *Byfavo*

Ārsts nolems, kāda ir Jums piemērotā deva.

Procedūras laikā tiks uzraudzīta Jūsu elpošana, sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens, un ārsts pēc vajadzības pielāgos devu.

Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs *Byfavo* ar injekciju vēnā (asinsritē) pirms medicīniskā izmeklējuma vai procedūras un to laikā. *Byfavo* pirms lietošanas sajauc ar sterilu sāls šķīdumu, lai pagatavotu šķīdumu.

Pēc procedūras

Ārsts vai medmāsa Jūs vēl kādu laiku pēc sedācijas uzraudzīs, lai pārliecinātos, vai Jūs jūtaties labi un esat gatavi doties mājās.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz *Byfavo*

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz *Byfavo*, var rasties šādi simptomi:

- reibonis;
- apjukums;
- miegainība;
- redzes miglošanās vai nekontrolētas acu kustības (acu raustīšanās);
- uzbudinājums;
- vājums;
- pazemināts asinsspiediens;
- palēnināta sirdsdarbība;
- palēnināta un sekla elpošana;
- samaņas zudums.

Ārsts zinās, kā Jūs ārstēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (*var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*)

- Pazemināts asinsspiediens
- Neparasti lēna vai sekla elpošana (un zems skābekļa līmenis asinīs)

Bieži (*var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem*)

- Galvassāpes
- Reiboņa sajūta
- Palēnināts sirdsdarbības ātrums
- Slikta dūša (nelabums)
- Vemšana

Retāk (*var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*)

- Miegainība
- Aukstuma sajūta
- Drebuļi
- Žagas

Nav zināmi (*biežumu nav iespējams noteikt no pieejamiem datiem*)

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Byfavo*

Par šo zāļu uzglabāšanu atbild speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 20-25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/ sagatavošanas/ atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs (skatīt zāļu apraksta 6.3. apakšpunktu).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Byfavo* satur

- Aktīvā viela ir remimazolāms. Katrs flakons satur remimazolāma besilātu, kas atbilst 20 mg remimazolāma. Pēc sagatavošanas katrs ml satur 2,5 mg remimazolāma.
- Citas sastāvdaļas:
 - Dekstrāns 40 injekcijām
 - Laktozes monohidrāts
 - Sālsskābe
 - Nātrija hidroksīds

Skatīt 2. punktu “*Byfavo* satur injekcijām paredzētu dekstrānu 40”.

***Byfavo* ārējais izskats un iepakojums**

Byfavo ir balts vai gandrīz balts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojuma lielumi

Kastīte ar 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Ražotājs

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Byfavo 20 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

TIKAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI

Pirms lietošanas jā sajauc ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām

Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet zāļu aprakstu.

Remimazolāmu drīkst ievadīt tikai sedācijas nodrošināšanā pieredzējuši veselības aprūpes speciālisti. Visu procedūras laiku pacients jā uzrauga atsevišķam veselības aprūpes speciālistam, kurš nav iesaistīts procedūras veikšanā un kura vienīgais uzdevums ir uzraudzīt pacientu. Visam personālam jābūt apmācītam, kā konstatēt un novērst elpceļu obstrukciju, hipoventilāciju un apnoju, tostarp kā uzturēt pacienta elpceļus, veikt palīgventilāciju un kardiovaskulāro reanimāciju. Nepārtraukti jā uzrauga pacienta elpošana un sirdsdarbība. Nekavējoties jābūt pieejamām reanimācijas zālēm un pacienta vecumam un izmēram atbilstošam aprīkojumam elpceļu caurlaidības atjaunošanai, kā arī mākslīgās elpināšanas maisam/vārstam/maskai. Tūlītējai lietošanai jābūt pieejamam benzodiazepīna antagonistam (flumazenilam – zālēm, kas neitralizē remimazolāma iedarbību).

Sagatavošanas norādījumi

Piezīme. Rīkojoties ar *Byfavo*, sagatavojot un lietojot tās, jāizmanto stingri aseptiski paņēmieni.

Lai sagatavotu šķīdumu, izmantojiet sterilu adatu un sterilu 10 ml šļirci, noņemiet flakona vāciņu, caurduriet flakona aizbāzni 90° leņķī un pievienojiet 8,2 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, sāls šķīduma strūklu vēršot pret flakona sienīti. Uzmanīgi virpiniet flakonu, līdz tā saturs ir pilnīgi izšķīdis. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam. Flakonā iegūtā galīgā remimazolāma koncentrācija ir 2,5 mg/ml.

Pirms ievadīšanas sagatavotais šķīdums ir jāapskata, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņu. Ja novēro daļiņas vai krāsas izmaiņas, šķīdums jāiznīcina.

Sagatavotais šķīdums paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietotais daudzums ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

Nesaderība

Byfavo ir nesaderīgs ar Ringera laktāta šķīdumu (pazīstams arī kā kombinētais nātrija laktāta šķīdums vai Hartmaņa šķīdums), Ringera acetāta šķīdumu un Ringera bikarbonāta šķīdumu infūzijām.

Pēc sagatavošanas šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tālāk minētās.

Saderība

Ir pierādīts, ka sagatavotais *Byfavo* šķīdums ir saderīgs ar šādiem i. v. šķīdumiem, kad tos ievada, izmantojot vienu i. v. sistēmu:

- glikozes (5 %) šķīdums injekcijām;

- glikozes (20 %) šķīdums injekcijām;
 - glikozes (5 %) – nātrija hlorīda (0,45 %) šķīdums injekcijām;
 - Ringera šķīdums;
 - nātrija hlorīda (0,9 %) šķīdums injekcijām.
- Saderība ar citiem i. v. šķīdumiem nav vērtēta.

Uzglabāšanas laiks

Pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas 20 C līdz 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/ sagatavošanas/ atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Byfavo 50 mg pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai remimazolam

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Byfavo* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Byfavo* saņemšanas
3. Kā ievada *Byfavo*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Byfavo*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Byfavo* un kādam nolūkam tās lieto

Byfavo ir zāles, kas satur aktīvo vielu remimazolāmu. Tā ir viena no zāļu grupām, ko sauc par benzodiazepīniem. *Byfavo* ievada, lai Jūs zaudētu samaņu (gulētu) operācijas laikā.

2. Kas jums jāzina pirms *Byfavo* saņemšanas

Jums nedrīkstat ievadīt *Byfavo* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret remimazolāmu vai citiem benzodiazepīniem (piemēram, midazolāmu), vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir slimības, ko dēvē par *myasthenia gravis* (muskulu vājums), nestabila forma, kuras gadījumā novājinās krūškurvja muskuļi, kuri palīdz elpot.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Byfavo* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir kāda smaga slimība vai stāvoklis, un īpaši šādos gadījumos:

- ja Jums ir ļoti zems vai ļoti augsts asinsspiediens vai Jūs mēdzat zaudēt samaņu;
- ja Jums ir sirdsdarbības problēmas, it īpaši ļoti lēna un/vai neregulāra (aritmiska) sirdsdarbība;
- ja Jums ir elpošanas problēmas, kas ietver elpas trūkumu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir slimība, ko dēvē par *myasthenia gravis* un kuras gadījumā ir vāja muskulatūra;
- ja Jūs regulāri lietojat izklaides narkotikas vai Jums ir bijušas problēmas ar narkotiku lietošanu pagātnē.

Byfavo var izraisīt īslaicīgu atmiņas zudumu. Ārsts novērtēs Jūsu stāvokli, pirms atstāsiet slimnīcu vai klīniku, un sniegs Jums nepieciešamos ieteikumus.

Dažiem pacientiem, kuriem tiek veiktas ķirurģiskas operācijas, pēc operācijas var rasties pēkšņs mentāls apjukums (delīrijs). Tas ir biežāk sastopams pacientiem, kuriem tiek veiktas lielas operācijas, kuri ir gados vecāki, kuriem ir atmiņas traucējumi, ir pakļauti dziļai un/vai ilgstošai anestēzijai/ sedācijai vai kuriem ir infekcijas. Pacientiem ar delīriju var būt grūti sekot līdzi sarunai, viņiem var būt

apmulsums dažkārt vairāk nekā citiem, viņi var kļūt satraukti un uzbudināti vai miegaini un ļoti lēni, viņiem ir spilgti sapņi vai viņi var dzirdēt neesošus trokšņus vai balsis. Jūsu ārsts novērtēs Jūsu stāvokli un organizēs nepieciešamo ārstēšanu, lai to ārstētu.

Benzodiazepīni dažkārt izraisa efektu, kas ir pretējs zāļu iedarbībai. Jūs varat būt dzirdējis, ka to sauc par par “paradoksālu” iedarbību. Tas ietver, piem., agresīvu uzvedību, uzbudinājumu, trauksmi. Tā biežāk sastopama gados vecākiem cilvēkiem, saņemot lielas zāļu devas vai ja zāles tiek ievadītas ātri.

Bērni un pusaudži

Byfavo nedrīkst lietot pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadu vecumu, jo šīs zāles nav pētītas bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un *Byfavo*

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo īpaši par šādām zālēm:

- opioīdi (ietver pretsāpju līdzekļus, piemēram, morfīnu, fentanilu un kodeīnu vai noteiktas pretklepus zāles, vai zāles, kuras lieto kā narkotiku aizstājterapiju);
- antipsihotiskie līdzekļi (zāles, ar kurām ārstē noteiktas psihiskās slimības);
- anksiolītiskie līdzekļi (trankvilizatori vai zāles, kas mazina trauksmi);
- zāles, kas ierosina sedāciju (piemēram, temazepāms vai diazepāms);
- antidepresanti (zāles depresijas ārstēšanai);
- noteikti antihistamīna līdzekļi (zāles alerģiju ārstēšanai);
- noteikti hipotensīvie līdzekļi (zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

Ir svarīgi, lai Jūs pateiktu ārstam vai medmāsai, ja pašlaik lietojat citas zāles, jo vairāku zāļu lietošana vienlaikus var mainīt šo zāļu ietekmi.

***Byfavo* un alkohols**

Alkohols var izmainīt *Byfavo* iedarbību. Pastāstiet ārstam vai medmāsai, cik daudz alkohola Jūs parasti patērējat un vai Jums ir bijušas problēmas ar alkohola lietošanu.

Nelietojiet alkoholu 24 stundas pirms *Byfavo* saņemšanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet *Byfavo*, ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība. Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, informējiet ārstu vai medmāsu. Ja barojat bērnu ar krūti, pārtrauciet krūts barošanu uz 24 stundām pēc šo zāļu saņemšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Byfavo izraisa miegainību, aizmāršību un ietekmē koncentrēšanās spēju. Kaut gan šī ietekme ātri pāriet, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, kamēr minētā ietekme nav pilnīgi beigusies. Pavaicājiet ārstam, kad Jūs atkal varēsiet vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

***Byfavo* satur injekcijām paredzētu dekstrānu 40.**

Šīs zāles katrā flakonā satur 198 mg dekstrāna 40 injekcijām. Retos gadījumos dekstrāns var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas. Ja Jums ir apgrūtināta elpošana vai pietūkums vai Jūs izjūtat vājumu, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

3. Kā ievada *Byfavo*

Ārsts nolems, kāda ir Jums piemērotā deva.

Procedūras laikā tiks uzraudzīta Jūsu elpošana, sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens, un ārsts pēc vajadzības pielāgos devu.

Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs *Byfavo* ar injekciju vēnā (asinsritē) pirms operācijas un tās laikā. *Byfavo* pirms lietošanas sajauc ar sterilu nātrija hlorīda šķīdumu, lai pagatavotu šķīdumu. Jums var būt nepieciešamas vairākas zāles, lai Jūs aizmigtu, nejustu sāpes, labi elpotu ar vienmērīgu asinsspiedienu. Ārsts izlems, kuras zāles Jums ir nepieciešamas.

Paredzamais atgūšanās laiks pēc ievadīšanas beigām ir 12-15 min.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz *Byfavo*

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz *Byfavo*, var rasties šādi simptomi:

- pazemināts asinsspiediens;
- palēnināta sirdsdarbība;
- palēnināta un sekla elpošana.

Ārsts zinās, kā Jūs ārstēt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiēt ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (*var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*)

- Palēnināts sirdsdarbības ātrums
- Pazemināts asinsspiediens
- Slikta dūša (nelabums)
- Vemšana

Bieži (*var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem*)

- Uzbudinājuma sajūta
- Galvassāpes
- Reiboņa sajūta
- Neparasti lēna vai sekla elpošana (un zems skābekļa līmenis asinīs)
- Ilgstoša miegainība vai bezsamaņa pēc operācijas
- Drebuļi

Retāk (*var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*)

- Žagas
- Neparasts mēles novietojums mutē (augstāks, vērsts pret augšējo daļu un tālāk mutē nekā parasti)
- Aukstuma sajūta

Nav zināmi (*biežumu nav iespējams noteikt no pieejamiem datiem*)

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Byfavo*

Par šo zāļu uzglabāšanu atbild speciālisti slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas 20-25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas/ sagatavošanas/ atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs (skatīt zāļu apraksta 6.3. apakšpunktu).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Byfavo* satur

- Aktīvā viela ir remimazolāms. Katrs flakons satur remimazolāma besilātu, kas atbilst 50 mg remimazolāma. Pēc sagatavošanas katrs ml satur 5 mg remimazolāma, kas pirms lietošanas tiek atšķaidīts tālāk. Jūsu ārsts izlems, kāds daudzums nepieciešams tieši Jums.
- Citas sastāvdaļas:
 - Dekstrāns 40 injekcijām
 - Laktozes monohidrāts
 - Sālsskābe
 - Nātrija hidroksīds

Skatīt 2. punktu “*Byfavo* satur injekcijām paredzētu dekstrānu 40”.

***Byfavo* ārējais izskats un iepakojums**

Byfavo ir balts vai gandrīz balts pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Iepakojuma lielumi

Kastīte ar 10 flakoniem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Ražotājs

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Byfavo 50 mg pulveris injekciju/ infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

TIKAI INTRAVENOZAI LIETOŠANAI

Pirms lietošanas jā sajauc un tālāk jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām

Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet zāļu aprakstu.

Remimazolāmu drīkst ievadīt tikai slimnīcās vai atbilstoši aprīkotās dienas terapijas nodaļās ārsti, kas apmācīti veikt anestēziju.

Nepārtraukti jāuzrauga asinsrites un elpošanas funkcijas (piem., elektrokardiogramma (EKG), pulsa oksimetrija) un vienmēr jābūt pieejamām iekārtām brīvu elpceļu uzturēšanai, mākslīgajai ventilācijai un citām reanimācijas iespējām.

Norādījumi par lietošanu

Vispārīgi piesardzības pasākumi

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Zāļu sagatavošana un atšķaidīšana jāveic, izmantojot aseptikas metodes. Pēc atvēršanas flakona saturs jāizlieto nekavējoties (zāļu apraksta 6.3. apakšpunkts). Lai novērstu aizbāžņa nolūšanu un nonākšanu flakonā, adatu jāiedur 45–60° leņķī ar adatas gala atvērumu uz augšu (t.i., virzienā prom no aizbāžņa), ko dažreiz sauc par “slīpi uz augšu”. Tiek pielietots neliels spiediens un leņķis pakāpeniski tiek palielināts, kad adatu iekļūst flakonā. Adatā jābūt 90° leņķī brīdī, kad adatas slīpums iet cauri aizbāžnim.

Norādījumi par sagatavošanu

Byfavo jā sagatavo, pievienojot 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un viegli maisot, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Sagatavotais Byfavo būs dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens. Ja novērotas redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas, šķīdums ir jālikvidē.

Norādījumi par atšķaidīšanu

Ievadīšanai atšķaidītais šķīdums jāatšķaida vēl papildus. No flakona(-iem) ir jāizvelk atbilstošs izšķīdinātā remimazolāma šķīduma daudzums un jāpievieno šļircei vai infūzijas maisam, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai sasniegtu galīgo koncentrāciju 1-2 mg/ml remimazolāma (1. tabula).

1. tabula. Atšķaidīšanas norādījumi

Atšķaidītais šķīdums	Galīgā koncentrācija 2 mg/ml	Galīgā koncentrācija 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg atšķaidīts ar 10 ml)	Atšķaidiet 10 ml atšķaidītā šķīduma ar 15 ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīduma injekcijām	Atšķaidiet 10 ml atšķaidītā šķīduma ar 40 ml nātrija hlorīda (0,9 %) šķīduma injekcijām

Ievadīšana kopā ar citiem šķidrumiem

Kad *Byfavo* ir sagatavots un atšķaidīts ar nātrija hlorīdu (0,9 %), kā iepriekš aprakstīts, šķīdumam ir pierādīta saderība ar šādiem šķidrumiem:

glikoze 5 % intravenozām infūzijām;

glikozes 20 % w/v šķīdums infūzijām;

nātrija hlorīda 0,45 % w/v un glikozes 5 % w/v šķīdums infūzijām;

nātrija hlorīds 0,9 % intravenozām infūzijām;

Ringera šķīdums (nātrija hlorīds 8,6 g/l, kālija hlorīds 0,3 g/l, kalcija hlorīda dihidrāts 0,33 g/l).

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienā infūzijas līnijā kopā ar citām zālēm, izņemot šķidrumus, kas minēti šajā punktā.

Nesaderība

Byfavo nesaderība ar vienlaikus ievadītiem šķidrumiem var izraisīt nogulšņu veidošanos/duļķainību, kas var izraisīt asinsvadu piekļuves vietas oklūziju. *Byfavo* ir nesaderīgs ar Ringera laktāta šķīdumu (pazīstams arī kā kombinētais nātrija laktāta šķīdums vai Hartmaņa šķīdums), Ringera acetāta šķīdumu un Ringera bikarbonāta šķīdumu infūzijām un citiem sārmainiem šķīdumiem, jo zāļu šķīdība ir zema pie pH 4 vai augstāka.

Pēc sagatavošanas šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt vienā infūzijas līnijā kopā ar citām zālēm, izņemot tālāk minētās zāles, kas minētas tālāk sadaļā “Ievadīšana kopā ar citiem šķidrumiem”.

Stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas

Pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas 20 C līdz 25°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šķīdums jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas/ sagatavošanas/ atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Flakonus uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.