PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Byfavo 20 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje remimazolamium-bezylát zodpovedajúci 20 mg remimazolamu.
Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 2,5 mg remimazolamu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 79,13 mg dextránu 40 na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Remimazolam je indikovaný na procedurálnu sedáciu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Remimazolam musia podávať iba zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti so sedáciou. Pacienta má po celý čas sledovať samostatný zdravotnícky pracovník, ktorý sa nezúčastňuje na výkone zákroku a ktorého jedinou úlohou je monitorovať stav pacienta. Tento pracovník musí byť vyškolený na detekciu a manažment obštrukcie dýchacích ciest, hypoventilácie a apnoe vrátane udržiavania priechodnosti dýchacích ciest, podpornej ventilácie a kardiovaskulárnej resuscitácie. Respiračná funkcia a funkcia srdca pacienta sa musia nepretržite sledovať. Musia byť okamžite k dispozícii resuscitačné lieky a vybavenie zodpovedajúce veku a veľkosti na obnovenie priechodnosti dýchacích ciest a ventilácia pomocou vaku/ventilu/masky. Na použitie musí byť okamžite k dispozícii reverzný liek pre benzodiazepín (flumazenil).

Dávkovanie

Dávkovanie remimazolamu sa má individuálne titrovať na účinnú dávku, ktorá poskytuje požadovanú úroveň sedácie a minimalizuje nežiaduce reakcie (pozri tabuľku 1). Na vyvolanie alebo udržanie požadovanej úrovne sedácie sa podľa potreby môžu podať ďalšie dávky. Na úplné posúdenie sedatívneho účinku majú pred podaním ďalšej dávky uplynúť najmenej 2 minúty. Ak 5 dávok remimazolamu v priebehu 15 minút neprinesie požadovanú úroveň sedácie, má sa zvážiť ďalšie alebo iné sedatívum. Remimazolam je spojený s rýchlym nástupom a odznievaním sedácie. V klinických skúšaniach sa maximálna sedácia pozorovala 3 – 3,5 minúty po úvodnom boluse a pacienti boli 12 – 14 minút po poslednej dávke remimazolamu znova pri plnom vedomí.

Je známe, že súbežne podávané opioidné lieky zvyšujú sedatívny účinok remimazolamu a znižujú ventilačnú odpoveď na stimuláciu oxidom uhličitým (pozri časti 4.4 a 4.5).

Tabuľka 1: Usmernenia k dávkovaniu pre dospelých*

	Dospelí vo veku < 65 rokov	**Staršie osoby vo veku ≥ 65 rokov a/alebo s ASA-PS# III-IV a/alebo telesnou hmotnosťou < 50 kg**
Procedurálna sedácia s opioidom**	Indukcia Podajte opioid* Počkajte 1 – 2 minúty Úvodná dávka: Injekcia: 5 mg (2 ml) počas 1 minúty Počkajte 2 minúty Udržiavanie/titrácia Injekcia: 2,5 mg (1 ml) počas 15 sekúnd Maximálna celková dávka podaná v klinických skúšaniach bola 33 mg.	Indukcia Podajte opioid* Počkajte 1 – 2 minúty Úvodná dávka: Injekcia: 2,5 – 5 mg (1 – 2 ml) počas 1 minúty Počkajte 2 minúty Udržiavanie/titrácia Injekcia: 1,25 – 2,5 mg (0,5 – 1 ml) počas 15 sekúnd Maximálna celková dávka podaná v klinických skúšaniach bola 17,5 mg.
Procedurálna sedácia bez opioidu	Indukcia Injekcia: 7 mg (2,8 ml) počas 1 minúty Počkajte 2 minúty Udržiavanie/titrácia Injekcia: 2,5 mg (1 ml) počas 15 sekúnd Maximálna celková dávka podaná v klinických skúšaniach bola 33 mg.	Indukcia Injekcia: 2,5 – 5 mg (1 – 2 ml) počas 1 minúty Počkajte 2 minúty Udržiavanie/titrácia Injekcia: 1,25 – 2,5 mg (0,5 – 1 ml) počas 15 sekúnd Maximálna celková dávka podaná v klinických skúšaniach bola 17,5 mg.

* Pri podávaní pacientom súbežne užívajúcim opioidy, depresíva CNS, alkohol alebo benzodiazepíny, pozri časť 4.4.

** napr. 50 mikrogramov fentanylu alebo vhodne znížená dávka pre starších alebo oslabených pacientov. Pre dávky fentanylu podávané v klinických skúšaniach pozri časť 5.1.

American Society of Anesthesiologists Physical Status (fyzický stav podľa klasifikácie Americkej anesteziologickej spoločnosti)

Osobitné populácie

Starší pacienti, pacienti s fyzickým stavom podľa klasifikácie Americkej anestéziologickej spoločnosti (ASA-PS) III-IV a pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg
Starší pacienti a pacienti s ASA-PS III-IV môžu byť na účinky sedatív citlivejší. Pri rozhodovaní o individuálnej úprave dávkovania pre týchto pacientov pred podaním remimazolamu je preto obzvlášť dôležité dôkladné posúdenie celkového stavu pacientov vo veku ≥ 65 rokov a/alebo pacientov s ASA-PS III-IV, najmä s nízkou telesnou hmotnosťou (< 50 kg) (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
Pri žiadnom štádiu poruchy funkcie obličiek (vrátane pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie [glomerular filtration rate, GFR] < 15 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene
Metabolizujúci enzým (karboxylesteráza-1 [CES-1]) pre remimazolam sa nachádza predovšetkým v pečeni a klírens remimazolamu je ovplyvnený zvyšujúcimi sa štádiami poruchy funkcie pečene (pozri časť 5.2). U pacientov s miernou (skóre 5 a 6 podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (skóre 7 až 9 podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa úprava dávky neodporúča. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (skóre 10 až 15 podľa Childa-Pugha; údaje iba od 3 účastníkov klinických skúšaní) môžu byť klinické účinky výraznejšie a môžu trvať dlhšie ako u zdravých osôb. Nie je potrebná žiadna úprava dávky, má sa však venovať osobitná pozornosť načasovaniu titračných

dávok a remimazolam sa má titrovať opatrne, aby sa u týchto pacientov dosiahol účinok (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť remimazolamu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli dosiaľ stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Remimazolam je určený na intravenózne použitie. Remimazolam sa musí pred použitím rekonštituovať pomocou injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním a na podanie s inými kvapalinami, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Nestabilná myasténia gravis.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiorespiračné nežiaduce reakcie

Pri použití remimazolamu boli hlásené kardiorespiračné nežiaduce reakcie vrátane respiračnej depresie, bradykardie a hypotenzie. Podávanie remimazolamu môže byť spojené s prechodným zvýšením srdcovej frekvencie (10 – 20 úderov za minútu), ktoré sa začína už 30 sekúnd po začiatku dávkovania (čo zodpovedá času maximálnej koncentrácie remimazolamu) a ustúpi približne do 30 minút po skončení podávania. Toto zvýšenie srdcovej frekvencie sa zhoduje s poklesom krvného tlaku a môže skresliť korekciu intervalu QT pre srdcovú frekvenciu, čo sa prejaví v miernom predĺžení QTcF v prvých minútach po podaní dávky.
Osobitnú pozornosť je potrebné venovať starším pacientom (vo veku ≥ 65 rokov), pacientom s poruchou respiračnej funkcie a/alebo funkcie srdca alebo pacientom so zhoršením celkového zdravotného stavu (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie opioidov

Súbežné používanie remimazolamu a opioidov môže viesť k hlbokej sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Odporúča sa opatrnosť u pacientov, ktorí dlhodobo užívajú opioidy; nemá sa predpokladať, že tieto účinky budú oslabené (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie alkoholu/depresív CNS

Má sa predchádzať súbežnému použitiu remimazolamu s alkoholom a/alebo depresívami CNS. 24 hodín pred podaním remimazolamu sa má predísť konzumácii alkoholu. Takéto súbežné použitie môže potenciálne zvýšiť klinické účinky remimazolamu vrátane možnej závažnej sedácie alebo klinicky významnej respiračnej depresie (pozri časť 4.5).

Dlhodobé používanie depresív CNS

U pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení benzodiazepínmi (napr. pri nespavosti alebo úzkostných poruchách), sa môže rozvinúť tolerancia voči sedatívnym účinkom remimazolamu. Na dosiahnutie požadovanej úrovne sedácie preto môže byť potrebná vyššia kumulatívna dávka remimazolamu. Odporúča sa dodržiavať titračný režim uvedený v časti 4.2 a titrovať na základe sedatívnej odpovede pacienta, až kým sa nedosiahne požadovaná hĺbka sedácie (pozri časť 4.5).

Monitorovanie

Remimazolam majú podávať iba zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami so sedáciou, ktorí sa nezúčastňujú na vykonávaní zákroku, v prostredí plne vybavenom na monitorovanie a podporu respiračnej a kardiovaskulárnej funkcie. Personál podávajúci liek musí byť primerane vyškolený na rozpoznanie a manažment očakávaných nežiaducich reakcií vrátane respiračnej a kardiálnej resuscitácie (pozri časť 4.2). U pacientov sa majú počas zákroku a po jeho ukončení pozorne sledovať prejavy a symptómy respiračnej depresie a sedácie. Lekár má poznať tiež zvyčajný čas, ktorý pacienti potrebujú na zotavenie sa z účinkov remimazolamu a súbežne užívaných opioidov použitých v klinických skúšaniach (pozri časť 5.1), tento čas sa však môže u jednotlivých pacientov líšiť. Pacienti sa majú pozorne sledovať, kým zdravotnícky pracovník neusúdi, že sa dostatočne zotavili.

Amnézia

Remimazolam môže spôsobiť anterográdnu amnéziu. Ak je amnézia predĺžená, môže predstavovať problémy pre ambulantných pacientov, u ktorých je naplánované prepustenie po zákroku. Po podaní remimazolamu má lekár posúdiť stav pacientov a prepustiť ich z nemocnice alebo ambulancie s príslušnými odporúčaniami a podporou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene v dôsledku zníženého klírensu (pozri časť 5.2) môžu byť klinické účinky výraznejšie a môžu trvať dlhšie. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať načasovaniu titračných dávok (pozri časť 4.2). Títo pacienti môžu byť náchylnejší na respiračnú depresiu (pozri časť 4.8).

Myasténia gravis

Mimoriadne opatrne sa má postupovať pri podávaní remimazolamu pacientovi s myasténiou gravis (pozri časť 4.3).

Zneužívanie lieku a fyzická závislosť

Remimazolam má potenciál zneužívania a vyvolania závislosti. Táto skutočnosť sa má vziať do úvahy pri predpisovaní alebo podávaní remimazolamu, ak existuje obava v súvislosti so zvýšeným rizikom nesprávneho používania alebo zneužívania.

Pomocné látky

Dextrán
Tento liek obsahuje v každej injekčnej liekovke 79,13 mg dextránu 40 na injekciu. Dextrány môžu u niektorých pacientov spôsobiť anafylaktické/anafylaktoidné reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické liekové interakcie

Remimazolam je metabolizovaný enzýmami CES, typ 1A. Neuskutočnila sa žiadna štúdia liekovej interakcie *in vivo*. Údaje *in vitro* sú zhrnuté v časti 5.2.

Farmakodynamické liekové interakcie

Zvýšená sedácia s depresívami CNS a opioidmi
Súbežné podávanie remimazolamu s opioidmi a depresívami CNS vrátane alkoholu pravdepodobne povedie k zvýšenej sedácii a kardiorespiračnej depresii. Príkladmi sú opiátové deriváty (používané ako analgetiká, antitusiká alebo substitučná liečba), antipsychotiká, iné benzodiazepíny (používané ako

anxiolytiká alebo hypnotiká), barbituráty, propofol, ketamín, etomidát; sedatívne antidepresíva, staršie H1-antihistaminiká a centrálne pôsobiace antihypertenzíva.

Súbežné používanie remimazolamu a opioidov môže viesť k hlbokej sedácii a respiračnej depresii. U pacientov sa má sledovať respiračná depresia a hĺbka sedácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

24 hodín pred podaním remimazolamu sa má predchádzať konzumácii alkoholu, pretože to môže výrazne zosilniť sedatívny účinok remimazolamu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití remimazolamu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo sú k dispozícii iba obmedzené údaje (menej ako 300 ukončených gravidít).

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Byfavo počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa remimazolam a jeho hlavný metabolit (CNS7054) vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné toxikologické údaje v prípade zvierat preukázali vylučovanie remimazolamu a CNS7054 do mlieka (podrobnosti sú uvedené v časti 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť, preto sa má predchádzať podávaniu remimazolamu dojčiacim matkám. Ak je potrebné podať remimazolam, odporúča sa prerušiť dojčenie na 24 hodín po podaní.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku remimazolam na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa pri liečbe remimazolamom nepozoroval žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Remimazolam má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pred podaním remimazolamu má byť pacient upozornený na to, aby neviedol vozidlo ani neobsluhoval stroje, kým sa úplne nezotaví. Lekár má rozhodnúť, kedy môže pacient ísť domov alebo pokračovať v bežných činnostiach, pričom ako základ pre svoje rozhodnutie použije údaje o zotavení z pivotných klinických skúšaní (pozri časť 5.1). Odporúča sa, aby boli pacientovi pri návrate domov po prepustení poskytnuté vhodné rady podpora (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov, ktorým bol intravenózne podaný remimazolam, sú hypotenzia (37,2 %), respiračná depresia (13,1 %) a bradykardia (6,8 %). Na kontrolu výskytu týchto nežiaducich reakcií v klinickej praxi musia byť prijaté bezpečnostné opatrenia (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie spojené s intravenózne podávaným remimazolamom, ktoré boli pozorované v kontrolovaných klinických skúšaniach pri procedurálnej sedácii a v podmienkach po uvedení na trh, sú uvedené ďalej v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú nasledovné: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy
Časté	Závrat
Menej časté	Somnolencia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Bradykardia[1*]
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Hypotenzia[2*]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastina	
Veľmi časté	Respiračná depresia[3*]
Menej časté	Štikútanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea
Časté	Vracanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Zimnica
Menej časté	Pocit chladu

[1] Bradykardia zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: bradykardia, sínusová bradykardia a znížená srdcová frekvencia.
[2] Hypotenzia zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: hypotenzia, diastolická hypotenzia, zníženie krvného tlaku, zníženie systolického krvného tlaku a zníženie diastolického krvného tlaku.
[3] Respiračná depresia zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: hypoxia, znížená dychová frekvencia, respiračná acidóza, bradypnoe, dyspnoe, znížená saturácia kyslíkom, abnormálne zvuky pri dýchaní, hypopnoe, respiračná depresia a respiračná tieseň.
* Pozri Opis vybraných nežiaducich reakcií

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie hypotenzia, respiračná depresia a bradykardia predstavujú medicínske pojmy, ktoré zahŕňajú skupinu udalostí (pozri poznámky pod čiarou 1 – 3 v tabuľke 2); výskyt týchto udalostí hlásených najmenej u 1 % pacientov, ktorí dostávali remimazolam, je uvedený ďalej v tabuľke 3 podľa stupňa závažnosti:

Tabuľka 3: Vybrané nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia Termín hlásenej udalosti	Mierna	Stredne závažná	Závažná
Bradykardia			
Bradykardia	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotenzia			
Hypotenzia	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolická hypotenzia	8,7 %	0	0
Respiračná depresia			
Hypoxia	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Znížená dychová frekvencia	1,5 %	0,4 %	0

Ďalšie osobitné populácie

Starší pacienti a/alebo pacienti s ASA-PS III-IV
V kontrolovaných skúšaniach pri procedurálnej sedácii mali pacienti vo veku ≥ 65 rokov vyššiu frekvenciu udalostí v skupinách pod označením hypotenzia (47,0 % oproti 33,3 %) a respiračná depresia (22,8 % oproti 9,0 %) ako pacienti vo veku do 65 rokov. Pacienti s ASA-PS III-IV tiež vykazovali vyššiu frekvenciu výskytu hypotenzie (43,6 % oproti 35,6 %) a respiračnej depresie (17,6 % oproti 11,8 %) ako pacienti s ASA-PS I-II. Vyšší vek a vyšší stupeň ASA-PS neboli spojené s vyššou frekvenciou bradykardie. Pozri tiež časti 4.2 a 4.4.

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Respiračná depresia (znížená hypoxia/saturácia kyslíkom) bola hlásená u 2 z 8 účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a u 1 z 3 účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí boli zaradení do príslušného skúšania na vyhodnotenie remimazolamu pri poruche funkcie pečene. Pozri tiež časť 4.2.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Očakáva sa, že symptómy predávkovania remimazolamom budú predĺžením jeho farmakologických účinkov a môžu sa prejaviť jedným alebo viacerými z nasledujúcich prejavov a príznakov: závrat, zmätenosť, ospalosť, rozmazané videnie alebo nystagmus, nepokoj, slabosť, hypotenzia, bradykardia, respiračná depresia a kóma.

Liečba predávkovania

V súlade s klinickým stavom pacienta sa majú monitorovať jeho životne dôležité funkcie a majú sa začať podporné opatrenia vrátane zabezpečenia dýchacích ciest, zabezpečenia primeranej ventilácie a zabezpečenia primeraného intravenózneho prístupu. Pacienti môžu potrebovať najmä symptomatickú liečbu kardiorespiračných účinkov alebo účinkov na centrálny nervový systém.
Flumazenil, špecifický antagonista benzodiazepínových receptorov, je indikovaný na úplné alebo čiastočné zvrátenie sedatívnych účinkov benzodiazepínov a môže sa použiť v situáciách, keď je predávkovanie remimazolamom známe alebo existuje podozrenie na takéto predávkovanie.
Flumazenil je určený ako doplnok k správnej liečbe predávkovania benzodiazepínmi, nie ako jeho náhrada. Flumazenil zvráti iba účinky vyvolané benzodiazepínmi, ale nezvráti účinky iných, súbežne používaných liekov, napr. opioidov.
Pacienti liečení flumazenilom sa majú počas primeraného obdobia po liečbe sledovať z hľadiska opätovnej sedácie, respiračnej depresie a ďalších reziduálnych účinkov benzodiazepínov. Keďže

polčas eliminácie flumazenilu je približne rovnaký ako v prípade remimazolamu, riziko opätovnej sedácie po podaní flumazenilu je nízke.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, hypnotiká a sedatíva, ATC kód: N05CD14.

Mechanizmus účinku

Remimazolam je benzodiazepínové sedatívum s veľmi krátkym účinkom. Účinky remimazolamu na CNS závisia od dávky podanej intravenózne a od prítomnosti alebo neprítomnosti iných liekov. Remimazolam sa viaže na benzodiazepínové miesta receptorov kyseliny gama-aminomaslovej typu A [gamma amino butyric acid type A, $GABA_A$] s vysokou afinitou, zatiaľ čo jeho metabolit kyseliny karboxylovej (CNS7054), má voči týmto receptorom približne 300-krát nižšiu afinitu. Remimazolam nevykazuje jasnú selektivitu medzi podtypmi receptora $GABA_A$.

Farmakodynamické účinky

Primárnym farmakodynamickým účinkom remimazolamu je sedácia.
U zdravých mladých dospelých sa začiatok sedácie pozoruje pri jednorazových bolusových dávkach 0,05 až 0,075 mg/kg, s nástupom od jednej do dvoch minút po podaní dávky. Navodenie miernej až stredne hlbokej sedácie je spojené s plazmatickými hladinami približne 0,2 µg/ml. Strata vedomia sa pozoruje pri dávkach 0,1 mg/kg (staršie osoby) alebo 0,2 mg/kg (zdraví mladí dospelí) a je spojená s plazmatickými koncentráciami približne 0,65 µg/ml. Hĺbka sedácie, jej trvanie a zotavenie po sedácii závisia od dávky. Čas do nadobudnutia úplného vedomia bol pre 0,075 mg/kg remimazolamu 10 minút.

Remimazolam môže po podaní spôsobiť anterográdnu amnéziu, čo pacientom zabráni zapamätať si udalosti, ktoré sa vyskytli počas zákroku. Údaje z dotazníka Brice od 743 pacientov liečených remimazolamom, ktoré boli vyhodnotené 10 minút potom, ako pacient nadobudol úplné vedomie a jeden deň po zákroku, ukazujú, že 76 % pacientov si zákrok nepamätalo.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť remimazolamu bola založená na dvoch pivotných štúdiách CNS7056-006 a CNS7056-008 u dospelých pacientov (vo veku od 18 do 95 rokov) s ASA-PS I-III, ktorí mali naplánovanú kolonoskopiu alebo bronchoskopiu, v uvedenom poradí. Databáza údajov o bezpečnosti remimazolamu ďalej zahŕňala špecializované skúšanie zamerané na bezpečnosť a účinnosť u pacientov s ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 a CNS7056-008 sú dve dvojito zaslepené, randomizované, aktívne a placebom kontrolované klinické skúšania fázy 3 u dospelých pacientov podstupujúcich kolonoskopiu a bronchoskopiu, v uvedenom poradí. Všetci pacienti dostali fentanyl na analgéziu pred zákrokom a počas zákroku (50 alebo 75 µg alebo zníženú dávku pre starších/oslabených pacientov a podľa potreby doplňujúce dávky 25 µg s odstupom najmenej 5 minút, ale nepresahujúce 200 µg). Pacienti boli randomizovaní do skupín, ktorým sa podával remimazolam, midazolam podľa miestneho schváleného dávkovania v USA alebo placebo so záchranným midazolamom podávaným podľa uváženia skúšajúceho lekára.
Skupina liečená remimazolamom a skupina dostávajúca placebo boli dvojito zaslepené, zatiaľ čo skupina s midazolamom bola otvorená z dôvodu odlišného režimu dávkovania midazolamu. Po predchádzajúcom podaní fentanylu na zaistenie analgézie bola pacientom počas 1 minúty podaná úvodná dávka 5,0 mg (2 ml) remimazolamu alebo zodpovedajúce placebo, alebo počas 2 minút 1,75 mg midazolamu (alebo 1,0 mg midazolamu u pacientov vo veku ≥ 60 rokov alebo oslabených či chronicky chorých pacientov). Pre skupinu s remimazolamom a skupinu s placebom boli povolené

ďalšie dávky 2,5 mg (1 ml) s odstupom najmenej 2 minút až do dosiahnutia primeranej sedácie a podľa potreby na udržanie sedácie. Pre midazolam boli povolené ďalšie dávky 1,0 mg počas 2 minút s odstupom 2 minút medzi dávkami (alebo 0,5 mg pre pacientov vo veku ≥ 60 rokov alebo oslabených či chronicky chorých pacientov) na dosiahnutie a udržanie primeranej sedácie.

Počet doplňujúcich dávok a celkových podávaných dávok remimazolamu, záchranného midazolamu a fentanylu je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Počet doplňujúcich dávok a celkových dávok remimazolamu, záchranného midazolamu a fentanylu v klinických skúšaniach vo fáze 3 s intravenóznym remimazolamom (bezpečnostný súbor)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Parameter (priemer ± štandardná odchýlka)	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (záchranný midazolam) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (záchranný midazolam) (N = 59)
Počet doplňujúcich dávok skúšaného lieku	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Celkové dávky skúšaného lieku [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Celkové dávky záchranného midazolamu [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Celkové dávky fentanylu [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Bezpečnostný súbor pozostáva zo všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostávajú akékoľvek množstvo skúšaného lieku.

Primárny koncový ukazovateľ, úspešnosť zákroku, bol definovaný ako splnenie všetkých nasledujúcich podmienok:

- vykonanie zákroku kolonoskopie/bronchoskopie A
- žiadna požiadavka na použitie záchranného sedatíva A
- žiadna požiadavka na podanie viac ako 5 dávok skúšaného lieku v ktoromkoľvek 15-minútovom okne (pre midazolam: žiadna požiadavka na podanie viac ako 3 dávok v ktoromkoľvek 12-minútovom okne).

Štatisticky významné vyššie miery úspešnosti sa pozorovali v prípade rozdielu medzi remimazolamom a placebom ($p < 0,0001$; tabuľka 5 a tabuľka 6). Porovnania medzi remimazolamom a midazolamom sú popisné a testovanie významnosti sa nevykonalo. V špecializovanom skúšaní bezpečnosti a účinnosti u pacientov s ASA-PS III/IV, CNS7056-015, sa pozorovali podobné výsledky, pričom miera úspešnosti zákroku bola 27/32 (84,4 %) pre remimazolam a 0 % pre placebo.

Tabuľka 5: Miera úspešnosti zákroku v klinických skúšaniach vo fáze 3 s intravenózne podávaným remimazolamom počas zákroku trvajúceho < 30 minút (súbor so zámerom liečiť)

Skúšanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Liečebná skupina	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (záchranný midazolam) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (záchranný midazolam) (N = 58)
Úspešnosť zákroku [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Neúspešnosť zákroku [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Použitie záchranného sedatíva [N]	9	63	55	38	37	53
Príliš veľa dávok v danom čase [N]	17	55	42	10	10	10
Zákrok sa nedokončil [N]	7	2	1	9	5	3

Súbor analýzy so zámerom liečiť zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

Tabuľka 6: Miera úspešnosti zákroku v klinických skúšaniach vo fáze 3 s intravenózne podávaným remimazolamom počas zákroku trvajúceho ≥ 30 minút (súbor so zámerom liečiť)

Skúšanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Liečebná skupina	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (záchranný midazolam) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (záchranný midazolam) (N = 5)
Úspešnosť zákroku [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Neúspešnosť zákroku [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Použitie záchranného sedatíva [N]	1	3	2	11	2	4
Príliš veľa dávok v danom čase [N]	1	1	2	4	0	0
Zákrok sa nedokončil [N]	0	0	0	0	0	0

Súbor analýzy so zámerom liečiť zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

Profil nástupu a zotavenia po podaní remimazolamu bol charakterizovaný sekundárnymi koncovými ukazovateľmi času do udalosti, ktoré boli hodnotené v dvoch skúšaniach vo fáze 3, CNS7056-006 a CNS7056-008. Čas do začatia zákroku bol kratší ($p < 0,01$) v skupine s remimazolamom v porovnaní so skupinou s placebom (záchranný midazolam) (tabuľka 7). Čas do zotavenia je uvedený podľa trvania zákroku (tabuľky 8 a 9).

Tabuľka 7: Čas do začatia zákroku v klinických skúšaniach vo fáze 3 s intravenózne podávaným remimazolamom (súbor so zámerom liečiť)

Skúšanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Liečebná skupina	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)
Počet analyzovaných pacientov	296	102	60	300	68	60
Medián (95 % IS)	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)
Min.; max.	0; 26	3; 32	11; 36	1; 41	3; 53	4; 29

Súbor analýzy so zámerom liečiť zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

Tabuľka 8: Čas do zotavenia v klinických skúšaniach vo fáze 3 s intravenózne podávaným remimazolamom počas zákroku trvajúceho < 30 minút (súbor so zámerom liečiť)

Skúšanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Liečebná skupina	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)
Čas do nadobudnutia úplného vedomia[1] od poslednej dávky (v minútach)						
Počet analyzovaných pacientov	284	97	57	268	63	54
Medián (95 % IS)	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.; max.	3; 51	5; 68	9; 81	1; 92	2; 78	5; 119
Čas do pripravenosti na prepustenie[2] od poslednej dávky (v minútach)						
Počet analyzovaných pacientov	294	98	58	260	62	53
Medián (95 % IS)	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., max.	19; 92	17; 98	33; 122	15; 285	27; 761	40; 178
Čas do návratu do normálneho stavu[3] od poslednej dávky (v hodinách)						
Počet analyzovaných pacientov	292	95	54	230	56	46
Medián (95 % IS)	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.; max.	0; 77	1; 34	1; 23	0; 46	1; 35	2; 30

Poznámka[1]: Nadobudnutie úplného vedomia je definované ako prvé z troch po sebe nasledujúcich meraní MOAA/S z 5 po začatí poslednej dávky skúšaného alebo záchranného lieku.

Poznámka[2]: Čas do pripravenosti na prepustenie bol stanovený pomocou testu chôdze.

Poznámka[3]: Dátum a čas „návratu do normálneho stavu“ podľa subjektívneho názoru pacienta boli prostredníctvom telefonického kontaktu zaznamenané zdravotnou sestrou štúdie na 4. deň (+ 3. deň/-1. deň) po zákroku.

Súbor analýzy so zámerom liečiť zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

Tabuľka 9: Čas do zotavenia v klinických skúšaniach vo fáze 3 s intravenózne podávaným remimazolamom počas zákroku trvajúceho ≥ 30 minút (súbor so zámerom liečiť)

Skúšanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Liečebná skupina	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)
Čas do nadobudnutia úplného vedomia[1] od poslednej dávky (v minútach)						
Počet analyzovaných pacientov	1	3	2	30	4	5
Medián (95 % IS)	6,0 (N/A)	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.; max.	6; 6	25; 28	21; 24	4; 114	16; 42	22; 123
Čas do pripravenosti na prepustenie[2] od poslednej dávky (v minútach)						
Počet analyzovaných pacientov	1	3	2	29	4	5
Medián (95 % IS)	58,0 (N/A)	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.; max.	58; 58	58; 74	52; 68	26; 165	38; 98	73; 157
Čas do návratu do normálneho stavu[3] od poslednej dávky (v hodinách)						
Počet analyzovaných pacientov	1	3	2	19	4	3
Medián (95 % IS)	3,3 (N/A)	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.; max.	3; 3	7; 14	5; 6	3; 38	1; 5	4; 37

Poznámka[1]: Nadobudnutie úplného vedomia je definované ako prvé z troch po sebe nasledujúcich meraní MOAA/S z 5 po začatí poslednej dávky skúšaného alebo záchranného lieku.
Poznámka[2]: Čas do pripravenosti na prepustenie bol stanovený pomocou testu chôdze.
Poznámka[3]: Dátum a čas „návratu do normálneho stavu“ podľa subjektívneho názoru pacienta boli prostredníctvom telefonického kontaktu zaznamenané zdravotnou sestrou štúdie na 4. deň (+ 3. deň/-1. deň) po zákroku.
Súbor analýzy so zámerom liečiť zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.
N/A: neaplikovateľné

Klinická bezpečnosť

Pri zákrokoch kratších ako 30 minút bol výskyt nežiaducich udalostí spojených s liečbou 80,9 % v skupine s remimazolamom, 90,8 % v skupine s midazolamom a 82,3 % v skupine s placebom. Pri zákrokoch trvajúcich 30 minút alebo dlhšie bol výskyt nežiaducich udalostí spojených s liečbou 87,1 % v skupine s remimazolamom a 100 % v skupine s midazolamom a v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Byfavo v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v stave sedácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Remimazolam sa podáva intravenózne.

Distribúcia

Remimazolam má priemerný polčas distribúcie ($t_{1/2\alpha}$) 0,5 až 2 minúty. Jeho distribučný objem (Vz) je 0,9 l/kg. Remimazolam a jeho hlavný metabolit (CNS7054) vykazujú miernu väzbu (~ 90 %) na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín.

Biotransformácia

Remimazolam je esterový liek, ktorý sa prostredníctvom CES-1, ktorý sa nachádza hlavne v pečeni, rýchlo premieňa na farmakologicky neaktívny metabolit kyseliny karboxylovej (CNS7054). Hlavnou cestou metabolizmu remimazolamu je premena na CNS7054, ktorý sa potom v malej miere ďalej metabolizuje hydroxyláciou a glukuronidáciou. Premena na CNS7054 je sprostredkovaná pečeňovými karboxylesterázami (primárne typom 1A) bez významného prispenia enzýmov cytochrómu P450.
Štúdie *in vitro* nepreukázali žiadny dôkaz o tom, že remimazolam alebo CNS7054 inhibujú izoenzýmy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 a CYP2C8. U ľudí nedochádza k indukcii hlavných indukovateľných izoenzýmov P450 1A2, 2B6 a 3A4. Štúdie *in vitro* nepreukázali klinicky významný vplyv inhibítorov CES a substrátov na metabolizmus remimazolamu. Remimazolam nebol relevantným substrátom skupiny transportérov humánnych liekov [OATP1B1, OATP1B3, BCRP a MDR1 (= P-glykoproteín)]. To isté platí pre CNS7054, testovaný na MRP2-4. Naproti tomu sa zistilo, že CNS7054 je substrátom MDR1 a BCRP. V prípade remimazolamu alebo CNS7054 sa nepozorovala žiadna alebo žiadna relevantná inhibícia transportérov humánnych liekov OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP alebo MDR1.

Eliminácia

Remimazolam má priemerný eliminačný polčas ($t_{1/2\beta}$) 7 až 11 minút. Klírens je vysoký (68 ± 12 l/h) a nesúvisí s telesnou hmotnosťou. U zdravých osôb sa najmenej 80 % dávky remimazolamu vylučuje močom vo forme CNS7054 do 24 hodín. V moči sú zistené iba stopy (< 0,1 %) nezmeneného remimazolamu.

Linearita

Dávka remimazolamu v porovnaní s maximálnou plazmatickou koncentráciou (C_{max}) a celkovou expozíciou ($AUC_{0-\infty}$) remimazolamu naznačila v prípade ľudských dobrovoľníkov vzťah úmerný dávke v rozmedzí dávok 0,01 – 0,5 mg/kg.

Osobitná populácia

Starší pacienti
Vek nemá významný vplyv na farmakokinetiku remimazolamu podávaného na procedurálnu sedáciu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika remimazolamu sa nezmenila u pacientov s miernym až konečným štádiom ochorenia obličiek nevyžadujúceho dialýzu (vrátane pacientov s GFR < 15 ml/min) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Závažná porucha funkcie pečene mala za následok znížený klírens a v dôsledku toho predĺžené zotavovanie zo sedácie (pozri časti 4.2 a 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Ďalej uvedená nežiaduca reakcia nebola v klinických štúdiách pozorovaná, pozorovala sa však u zvierat, ktorým bol podaný infúzny roztok s koncentráciami podobnými koncentráciám, aké sa používajú v klinickej praxi:
Primárne lézie spôsobené mechanickým podráždením cievnej steny počas punkcie sa môžu zhoršiť koncentráciami remimazolamu nad 1 až 2 mg/ml (infúzia) alebo nad 5 mg/ml počas bolusového podávania.

Reprodukcia a vývin

Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané pri maximálne tolerovanej úrovni dávky neodhalili žiadny vplyv na plodnosť mužov alebo žien ani na parametre reprodukčnej funkcie. V štúdiách embryotoxicity na potkanoch a králikoch sa aj pri najvyšších dávkach, ktoré vykazovali toxicitu pre matku, pozorovali iba okrajové embryotoxické účinky (znížená hmotnosť plodu a mierne zvýšený výskyt skorých a celkových resorpcií). Remimazolam a jeho hlavný metabolit sa vylučujú do materského mlieka potkanov a králikov. Neaktívny hlavný metabolit CNS7054 sa zistil v plazme dojčených králikov, nie je však známe, či sa remimazolam prenáša na dojčené potomstvo cez mlieko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dextrán 40 na injekciu
monohydrát laktózy
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility medzi liekom Byfavo a súčasne podávanými roztokmi môžu viesť k zrážaniu/zakaleniu, ktoré môžu spôsobiť upchatie miesta cievneho prístupu. Byfavo je nekompatibilný s laktátovým Ringerovým roztokom (známym aj ako zložený roztok mliečnanu sodného alebo Hartmannov roztok), acetátovým Ringerovým roztokom a bikarbonátovým Ringerovým roztokom na infúziu a s inými zásaditými roztokmi, pretože pri pH 4 alebo vyššom je rozpustnosť lieku nízka.

Tento liek sa nesmie miešať ani súbežne podávať prostredníctvom tej istej infúznej hadičky s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

4 roky

Stabilita počas používania po rekonštitúcii

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nebráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu 1 so zátkou (brómbutylová guma) a tesnením (hliník) s modrým polypropylénovým vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek v balení

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na použitie

Byfavo sa musí pred podaním rekonštituovať za aseptických podmienok.
Byfavo sa má rekonštituovať pridaním 8,2 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný až bledožltý a prakticky bez viditeľných častíc a obsahuje 2,5 mg/ml remimazolamu. Ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby, roztok sa musí zlikvidovať. Liek Byfavo je určený len na jedno použitie. Po otvorení sa má obsah injekčnej liekovky za normálnych okolností okamžite spotrebovať (časť 6.3). Pokyny na podávanie, pozri časť 4.2.

Podávanie s inými tekutinami

Pri rekonštitúcii lieku Byfavo v chloride sodnom (0,9 %) sa preukázala kompatibilita s:
intravenóznou infúziou 5 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
infúznym roztokom 20 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
infúznym roztokom 0,45 % m/V chloridu sodného a 5 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
intravenóznou infúziou 0,9 % m/V chloridu sodného (hmotnostná koncentrácia),
Ringerovým roztokom (chlorid sodný 8,6 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, dihydrát chloridu vápenatého 0,33 g/l).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1505/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZOV LIEKU

Byfavo 50 mg prášok na koncentrát na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje remimazolamium-bezylát zodpovedajúci 50 mg remimazolamu.

Po rekonštitúcii každý ml koncentrátu obsahuje 5 mg remimazolamu.
Vyžaduje sa riedenie na dosiahnutie konečnej koncentrácie 1 – 2 mg/ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 198 mg dextránu 40 na injekciu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na injekčný/infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Remimazolam 50 mg je indikovaný na intravenóznu indukciu a udržiavanie celkovej anestézie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Remimazolam musia podávať iba lekári vyškolení v oblasti anestézie v nemocniciach alebo dostatočne vybavených zariadeniach dennej starostlivosti.

Je potrebné nepretržite sledovať obehové a respiračné funkcie (napr. elektrokardiogram (EKG), pulzná oxymetria) a majú byť okamžite k dispozícii zariadenia na zachovanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta, umelá ventilácia a ďalšie resuscitačné zariadenia (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Dávka lieku Byfavo sa má stanoviť individuálne na základe odpovede pacienta a predtým používaných liekov.
V kombinácii s liekom Byfavo sa zvyčajne podávajú doplnkové opiátové analgetiká.

Indukcia anestézie

Rýchlosť infúzie remimazolamu sa má nastaviť na 6 mg/min a má sa merať s ohľadom na odpoveď pacienta, až kým klinické prejavy nepreukážu nástup anestézie. V prípade potreby ju možno titrovať nahor na maximálne 12 mg/min.
Väčšina dospelých pacientov bude pravdepodobne potrebovať 10 – 40 mg lieku Byfavo.

Udržiavanie anestézie

Anestézia sa pri podávaní remimazolamu udržiava nepretržitou infúziou.

Odporúčaná úvodná dávka na udržanie anestézie je 1 mg/min remimazolamu s rozsahom 0,1-2,5 mg/min na základe klinického úsudku s cieľom udržať uspokojivú anestéziu.

Na udržanie anestézie možno počas prebiehajúcej infúzie podať ďalšie bolusy 6 mg v priebehu jednej minúty podľa klinických požiadaviek. V priebehu 60 minút možno podať maximálne tri (3) bolusy v intervale najmenej 5 minút.

Ku koncu chirurgického zákroku (napr. 15 minút pred koncom) možno dávku remimazolamu titrovať nadol, aby sa podporilo rýchlejšie zotavenie z anestetických účinkov.

<u>*Osobitné populácie*</u>

Starší pacienti, pacienti s fyzickým stavom podľa klasifikácie Americkej anestéziologickej spoločnosti (ASA-PS) III-IV a pacienti s telesnou hmotnosťou < 50 kg
Starší pacienti a pacienti s ASA-PS III-IV môžu byť na účinky anestetík citlivejší. Pri rozhodovaní o individuálnej úprave dávky pre týchto pacientov pred podaním remimazolamu je preto obzvlášť dôležité dôkladné posúdenie celkového stavu pacientov vo veku ≥ 65 rokov a/alebo pacientov s ASA-PS III-IV, najmä s nízkou telesnou hmotnosťou (< 50 kg) (pozri časť 4.4). Úvodná dávka má byť v nižšom rozsahu.

Porucha funkcie obličiek
Pri žiadnom štádiu poruchy funkcie obličiek (vrátane pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie [glomerular filtration rate, GFR] < 15 ml/min) nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene
Metabolizujúci enzým (karboxylesteráza-1 [CES-1]) pre remimazolam sa nachádza predovšetkým v pečeni a klírens remimazolamu je ovplyvnený zvyšujúcimi sa štádiami poruchy funkcie pečene (pozri časť 5.2). U pacientov s miernou (skóre 5 a 6 podľa Childa-Pugha) alebo stredne závažnou (skóre 7 až 9 podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa úprava dávky neodporúča. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (skóre 10 až 15 podľa Childa-Pugha; údaje iba od 3 účastníkov klinických skúšaní) môžu byť klinické účinky výraznejšie a môžu trvať dlhšie ako u zdravých osôb. Nie je potrebná žiadna úprava dávky, má sa však venovať osobitná pozornosť načasovaniu titračných dávok a remimazolam sa má titrovať opatrne, aby sa u týchto pacientov dosiahol účinok (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť remimazolamu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do menej ako 18 rokov neboli dosiaľ stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Ďalšie populácie
Bezpečnosť a účinnosť remimazolamu u pacientov podstupujúcich intrakraniálny chirurgický zákrok a pacientov s existujúcimi kognitívnymi poruchami neboli dosiaľ stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

<u>Spôsob podávania</u>

Remimazolam je určený na intravenózne použitie. Remimazolam sa musí pred použitím rekonštituovať a zriediť pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním a na podanie s inými kvapalinami, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na iné benzodiazpíny [*sic:* benzodiazepíny] alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Nestabilná myasténia gravis.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiorespiračné nežiaduce reakcie

Pri použití remimazolamu boli hlásené kardiorespiračné nežiaduce reakcie vrátane respiračnej depresie, bradykardie a hypotenzie. Podávanie remimazolamu môže byť spojené s prechodným zvýšením srdcovej frekvencie (10 – 20 úderov za minútu), ktoré sa začína už 30 sekúnd po začiatku dávkovania. Toto zvýšenie srdcovej frekvencie sa zhoduje s poklesom krvného tlaku a môže skresliť korekciu intervalu QT pre srdcovú frekvenciu, čo sa prejaví v miernom predĺžení QTcF v prvých minútach po podaní dávky.
Osobitnú pozornosť je potrebné venovať starším pacientom (vo veku ≥ 65 rokov), pacientom s poruchou respiračnej funkcie a/alebo funkcie srdca alebo pacientom so zhoršením celkového zdravotného stavu (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie opioidov

Súbežné používanie remimazolamu a opioidov môže viesť k respiračnej depresii, kóme a smrti. Odporúča sa opatrnosť u pacientov, ktorí dlhodobo užívajú opioidy; nemá sa predpokladať, že tieto účinky budú oslabené (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie alkoholu/depresív centrálnej nervovej sústavy (CNS)

Má sa predchádzať súbežnému použitiu remimazolamu s alkoholom a/alebo depresívami CNS. 24 hodín pred podaním remimazolamu sa má predísť konzumácii alkoholu. Takéto súbežné použitie môže potenciálne zvýšiť klinické účinky remimazolamu vrátane možnej respiračnej depresie (pozri časť 4.5).

Dlhodobé používanie depresív CNS

U pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení benzodiazepínmi (napr. pri nespavosti alebo úzkostných poruchách), sa môže rozvinúť tolerancia voči sedatívnym/hypnotickým účinkom remimazolamu. Preto na dosiahnutie požadovanej úrovne anestézie môže byť potrebná vyššia kumulatívna dávka remimazolamu. Podobný účinok možno pozorovať aj v prípade iných depresív CNS. Odporúča sa dodržiavať titračný režim uvedený v časti 4.2 a titrovať na základe odpovede pacienta, až kým sa nedosiahne požadovaná hĺbka anestézie (pozri časť 4.5).

Monitorovanie

Remimazolam majú podávať iba zdravotnícki pracovníci vyškolení v oblasti anestézie v prostredí plne vybavenom na monitorovanie a podporu respiračnej a kardiovaskulárnej funkcie. Personál podávajúci liek musí byť primerane vyškolený na rozpoznanie a manažment očakávaných nežiaducich reakcií vrátane respiračnej a kardiálnej resuscitácie (pozri časť 4.2). Lekár má poznať tiež zvyčajný čas, ktorý pacienti potrebujú na zotavenie sa z účinkov remimazolamu a súbežne užívaných opioidov použitých v klinických skúšaniach (pozri časť 5.1), tento čas sa však môže u jednotlivých pacientov líšiť. Pacienti sa majú pozorne sledovať, kým zdravotnícky pracovník neusúdi, že sa dostatočne zotavili.

Amnézia

Remimazolam môže spôsobiť anterográdnu amnéziu. Ak je amnézia predĺžená, môže predstavovať problémy pre ambulantných pacientov, u ktorých je naplánované prepustenie po zákroku. Po podaní

remimazolamu má lekár posúdiť stav pacientov a prepustiť ich z nemocnice alebo ambulancie s príslušnými odporúčaniami a podporou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene v dôsledku zníženého klírensu (pozri časť 5.2) môžu byť klinické účinky výraznejšie a môžu trvať dlhšie. Títo pacienti môžu byť náchylnejší na respiračnú depresiu (pozri časť 4.8).

Myasténia gravis

Mimoriadne opatrne sa má postupovať pri podávaní remimazolamu pacientovi s myasténiou gravis (pozri časť 4.3).

Zneužívanie lieku a fyzická závislosť

Remimazolam má potenciál zneužívania a vyvolania závislosti. Táto skutočnosť sa má vziať do úvahy pri predpisovaní alebo podávaní remimazolamu, ak existuje obava v súvislosti so zvýšeným rizikom nesprávneho používania alebo zneužívania.

Delírium

V rôznych publikovaných štúdiách so sedatívami alebo anestetikami používanými pri chirurgickom zákroku alebo na hlbokú sedáciu v intenzívnej starostlivosti sa vyskytlo pooperačné delírium a súvisiace neuropsychiatrické udalosti s hláseným výskytom v rozsahu od 4 do 53,3 %. Rizikové faktory okrem iného zahŕňajú vysoký vek, existujúce kognitívne poruchy, dĺžku a hĺbku anestézie alebo sedácie, vyššie dávky dlhšie pôsobiacich benzodiazepínov, metabolické poruchy, ako je diabetes, poruchu elektrolytov, hypoxia, hyperkapnia, hypotenzia a infekcie. Hoci nie je jasné, či remimazolam môže sám osebe spôsobiť pooperačné delírium alebo prispieť k jeho riziku, má sa použiť najnižšia účinná dávka. Ak sa vyskytne pooperačné delírium, okrem vhodnej liečby samotného delíria sa majú primerane liečiť všetky riešiteľné rizikové faktory. Pacienti sa nemajú prepustiť pred úplnou obnovou kognitívnych funkcií z dôvodu potenciálneho rizika, napr. úrazu.

Paradoxné reakcie

Pri používaní benzodiazepínov bol hlásený výskyt paradoxných reakcií, ako je agitácia, nedobrovoľné pohyby (vrátane tonických/klonických kŕčov alebo svalového trasu), hyperaktivita, nepriateľstvo, zúrivá reakcia, agresivita, paroxyzmálna excitácia a napadnutie. Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u starších pacientov, pri vyšších dávkach a/alebo v prípade rýchleho podania injekcie.

Predĺžený účinok lieku

U niektorých pacientov bol po operácii po skončení podávania remimazolamu pozorovaný predĺžený účinok remimazolamu (sedácia, čas do orientácie). Dochádzalo k tomu častejšie u starších (vek $\geq$ 65 rokov) pacientov, u pacientov so stavom ASA III-IV a u pacientov dostávajúcich remimazolam vyššou rýchlosťou dávkovania počas poslednej hodiny anestézie (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje v každej 50 mg injekčnej liekovke 198 mg dextránu 40 na injekciu.
Dextrány môžu u niektorých pacientov spôsobiť anafylaktické/anafylaktoidné reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické liekové interakcie

Remimazolam je metabolizovaný enzýmami CES, typ 1A. Neuskutočnila sa žiadna štúdia liekovej interakcie *in vivo*. Údaje *in vitro* sú zhrnuté v časti 5.2.

Farmakodynamické liekové interakcie

Zvýšená sedácia s depresívami CNS a opioidmi
Súbežné podávanie remimazolamu s opioidmi a depresívami CNS vrátane alkoholu pravdepodobne povedie k zvýšenej sedácii a kardiorespiračnej depresii. Príkladmi sú opiátové deriváty (používané ako analgetiká, antitusiká alebo substitučná liečba), antipsychotiká, iné benzodiazepíny (používané ako anxiolytiká alebo hypnotiká), barbituráty, propofol, ketamín, etomidát, sedatívne antidepresíva, staršie H1-antihistaminiká a centrálne pôsobiace antihypertenzíva.

Súbežné používanie remimazolamu a opioidov môže viesť k hlbokej sedácii a respiračnej depresii. U pacientov sa má sledovať respiračná depresia a hĺbka sedácie/anestézie (pozri časti 4.2 a 4.4).

24 hodín pred podaním remimazolamu sa má predchádzať konzumácii alkoholu, pretože to môže výrazne zosilniť sedatívny účinok remimazolamu (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití remimazolamu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo sú k dispozícii iba obmedzené údaje (menej ako 300 ukončených gravidít).

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z preventívnych dôvodov je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lieku Byfavo počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa remimazolam a jeho hlavný metabolit (CNS7054) vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné toxikologické údaje v prípade zvierat preukázali vylučovanie remimazolamu a CNS7054 do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nie je možné vylúčiť, preto sa má predchádzať podávaniu remimazolamu dojčiacim matkám. Ak je potrebné podať remimazolam, odporúča sa prerušiť dojčenie na 24 hodín po zastavení podávania.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku remimazolam na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa pri liečbe remimazolamom nepozoroval žiadny vplyv na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Remimazolam má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pred podaním remimazolamu má byť pacient upozornený na to, aby neviedol vozidlo ani neobsluhoval stroje, kým sa úplne nezotaví. Lekár má rozhodnúť, kedy môže pacient ísť domov alebo pokračovať v bežných činnostiach. Odporúča sa, aby boli pacientovi pri návrate domov po prepustení poskytnuté vhodné rady podpora (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov, ktorým bol intravenózne podaný remimazolam na celkovú anestéziu, sú hypotenzia (51 %), nauzea (22,1 %), vracanie (15,2 %) a bradykardia (12,8 %). Na kontrolu výskytu hypotenzie a bradykardie v klinickej praxi musia byť prijaté bezpečnostné opatrenia (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie spojené s intravenózne podávaným remimazolamom, ktoré boli pozorované v kontrolovaných klinických skúšaniach pri celkovej anestézii, sú uvedené ďalej v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú nasledovné: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Poruchy imunitného systému Neznáme	 Anafylaktická reakcia
Psychické poruchy Časté	 Agitácia
Poruchy nervového systému Časté	 Bolesť hlavy Závrat
Poruchy srdca a srdcovej činnosti Veľmi časté	 Bradykardia[1*]
Poruchy ciev Veľmi časté	 Hypotenzia[2*]
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastina Časté Menej časté	 Respiračná depresia[3*] Štikútanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu Veľmi časté Veľmi časté Menej časté	 Nauzea Vracanie Glosoptóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania Časté Časté Menej časté	 Zimnica Predĺžený účinok lieku[4*] Hypotermia

[1] Bradykardia zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: bradykardia, sínusová bradykardia a znížená srdcová frekvencia.

[2] Hypotenzia zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: hypotenzia, procedurálna hypotenzia, hypotenzia po zákroku, zníženie krvného tlaku, zníženie priemerného arteriálneho krvného tlaku, ortostatická hypotenzia a ortostatická intolerancia.

[3] Respiračná depresia zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: hypoxia, znížená dychová frekvencia, dyspnoe, znížená saturácia kyslíkom, hypopnoe, respiračná depresia a respiračná porucha.

[4] Predĺžený účinok lieku zahŕňa nasledujúce zistené udalosti: oneskorené zotavenie sa z anestézie, somnolencia a predĺžený účinok terapeutického produktu.

***** Pozri opis vybraných nežiaducich reakcií

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hlásené nežiaduce reakcie hypotenzia, respiračná depresia a bradykardia predstavujú medicínske pojmy, ktoré zahŕňajú skupinu udalostí (pozri poznámky pod čiarou 1 – 3 v tabuľke 1); výskyt týchto udalostí hlásených najmenej u 1 % pacientov, ktorí dostávali remimazolam, je uvedený ďalej v tabuľke 2 podľa stupňa závažnosti:

Tabuľka 2: Vybrané nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia Termín hlásenej udalosti	Mierna	Stredne závažná	Závažná
Bradykardia			
Bradykardia	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Znížená srdcová frekvencia	1,2 %	0,6 %	0 %
Hypotenzia			
Znížený krvný tlak	18 %	2,1 %	0 %
Hypotenzia	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Znížený priemerný arteriálny tlak	3 %	0,1 %	0 %
Procedurálna hypotenzia	2,5 %	0,6 %	0 %
Respiračná depresia			
Znížená saturácia kyslíkom	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hypoxia	3 %	0,3 %	0 %

Ďalšie osobitné populácie

Starší pacienti a/alebo pacienti s ASA-PS III-IV

Kardiorespiračné udalosti
V kontrolovaných skúšaniach pri celkovej anestézii mali pacienti vo veku ≥ 65 rokov vyššiu frekvenciu udalostí v skupinách pod označením hypotenzia (64,2 % oproti 35,4 %), respiračná depresia (11,6 % oproti 5,8 %) a bradykardia (19 % oproti 4,5 %) ako pacienti vo veku do 65 rokov. Pacienti s ASA-PS III-IV tiež vykazovali vyššiu frekvenciu výskytu hypotenzie (70,2 % oproti 32,6 %), respiračnej depresie (15,7 % oproti 2,4 %) a bradykardie (18,1 % oproti 6,9 %) ako pacienti s ASA-PS I-II (pozri časti 4.2 a 4.4).

Predĺžená sedácia
V kontrolovaných skúšaniach pri celkovej anestézii mali pacienti vo veku ≥ 65 rokov vyššiu frekvenciu udalostí v skupinách pod označením predĺžený účinok lieku (11 % oproti 2,3 %) ako pacienti vo veku do 65 rokov. Pacienti s ASA-PS III-IV tiež vykazovali vyššiu frekvenciu predĺženého účinku lieku (12,7 % oproti 1,2 %) ako pacienti s ASA-PS I-II (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Respiračná depresia (znížená hypoxia/saturácia kyslíkom) bola hlásená u 2 z 8 účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a u 1 z 3 účastníkov so závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí boli zaradení do príslušného klinického skúšania na vyhodnotenie remimazolamu pri poruche funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Očakáva sa, že symptómy predávkovania remimazolamom budú predĺžením jeho farmakologických účinkov a môžu sa prejaviť jedným alebo viacerými z nasledujúcich prejavov: hypotenzia, bradykardia a respiračná depresia.

Liečba predávkovania

V súlade s klinickým stavom pacienta sa majú monitorovať jeho životne dôležité funkcie a majú sa začať podporné opatrenia vrátane zabezpečenia dýchacích ciest, zabezpečenia primeranej ventilácie a zabezpečenia primeraného intravenózneho prístupu. Pacienti môžu potrebovať najmä symptomatickú liečbu kardiorespiračných účinkov alebo účinkov na centrálny nervový systém.
Flumazenil, špecifický antagonista benzodiazepínových receptorov, je indikovaný na úplné alebo čiastočné zvrátenie sedatívnych účinkov benzodiazepínov a môže sa použiť v situáciách, keď je predávkovanie remimazolamom známe alebo existuje podozrenie na takéto predávkovanie.
Flumazenil je určený ako doplnok k správnej liečbe predávkovania benzodiazepínmi, nie ako jeho náhrada. Flumazenil zvráti iba účinky vyvolané benzodiazepínmi, ale nezvráti účinky iných, súbežne používaných liekov, napr. opioidov.
Pacienti liečení flumazenilom sa majú počas primeraného obdobia po liečbe sledovať z hľadiska opätovnej sedácie, respiračnej depresie a ďalších reziduálnych účinkov benzodiazepínov. Keďže polčas eliminácie flumazenilu je približne rovnaký ako v prípade remimazolamu, riziko opätovnej sedácie po podaní flumazenilu je nízke.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, hypnotiká a sedatíva, ATC kód: N05CD14.

Mechanizmus účinku

Remimazolam je benzodiazepínové sedatívum/hypnotikum s veľmi krátkym účinkom. Účinky remimazolamu na CNS závisia od dávky podanej intravenózne a od prítomnosti alebo neprítomnosti iných liekov. Remimazolam sa viaže na benzodiazepínové miesta receptorov kyseliny gama-aminomaslovej typu A [gamma amino butyric acid type A, $GABA_A$] s vysokou afinitou, zatiaľ čo jeho metabolit kyseliny karboxylovej (CNS7054), má voči týmto receptorom približne 300-krát nižšiu afinitu. Remimazolam nevykazuje jasnú selektivitu medzi podtypmi receptora $GABA_A$.

Farmakodynamické účinky

Primárnym farmakodynamickým účinkom remimazolamu je sedácia a hypnóza.
U zdravých mladých dospelých sa začiatok sedácie pozoruje pri jednorazových bolusových dávkach 0,05 až 0,075 mg/kg, s nástupom od jednej do dvoch minút po podaní dávky. Navodenie miernej až stredne hlbokej sedácie je spojené s plazmatickými hladinami približne 0,2 µg/ml. Strata vedomia sa pozoruje pri dávkach 0,1 mg/kg (staršie osoby) alebo 0,2 mg/kg (zdraví mladí dospelí) a je spojená s plazmatickými koncentráciami približne 0,65 µg/ml. Počas udržiavania anestézie pri súbežnom podávaní remifentanilu sú plazmatické koncentrácie remimazolamu štandardne v rozsahu 1 µg/ml. Čas do nadobudnutia úplného vedomia bol pre 0,075 mg/kg remimazolamu 10 minút.

Remimazolam môže po podaní spôsobiť anterográdnu amnéziu, čo pacientom zabráni zapamätať si udalosti, ktoré sa vyskytli počas zákroku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť remimazolamu bola založená na dvoch pivotných štúdiách CNS7056-022 a ONO-2745-05 u dospelých pacientov (vo veku od 20 do 91 rokov) s ASA-PS I-IV, ktorí podstupovali rôzne plánované chirurgické zákroky. Databáza údajov o bezpečnosti remimazolamu ďalej zahŕňala ďalšie propofolom kontrolované klinické skúšania pri srdcových zákrokoch (CNS7056-010 a CNS7056-011).

ONO-2745-05: Toto bolo multicentrické, randomizované skúšanie fázy IIb/III s paralelnými skupinami vykonávané v Japonsku, v ktorom sa remimazolam porovnával s propofolom u chirurgických pacientov s hodnotením I alebo II podľa klasifikácie ASA podstupujúcich celkovú

anestéziu. Remimazolam sa podával v dávke 6 (n = 158) alebo 12 mg/kg/h (n = 156) nepretržitou intravenóznou infúziou až do straty vedomia. Po strate vedomia sa začala nepretržitá intravenózna infúzia v dávke 1 mg/kg/h a potom sa rýchlosť infúzie upravila podľa potreby (maximálna povolená dávka 2 mg/kg/h) na základe sledovania celkového stavu jednotlivých účastníkov až do konca chirurgického zákroku.

CNS7056-022: Toto bolo európske potvrdzujúce skúšanie na stanovenie nepodradenej účinnosti a nadradenej hemodynamickej stability remimazolamu v porovnaní s propofolom na indukciu a udržiavanie celkovej anestézie počas plánovaného chirurgického zákroku u pacientov s hodnotením III alebo IV podľa klasifikácie ASA. Pacienti boli náhodne zaradení do skupiny s remimazolamom (n = 270) alebo propofolom (n = 95). Remimazolam sa podával v dávke 6 mg/min počas 3 minút, potom 2,5 mg/min počas 7 minút a 1,5 mg/min počas ďalších 10 minút. Následne bola celková anestézia udržiavaná s rýchlosťou infúzie 1 mg/min s úpravami 0,7 – 2,5 mg/min na základe sledovania celkového stavu jednotlivých účastníkov až do konca chirurgického zákroku.

Primárne ukazovatele v pivotných klinických skúšaniach boli definované takto:

- percento času udržiavania celkovej anestézie s indexom Narcotrend (NCI) ≤ 60 (CNS7056022)
- funkčná schopnosť celkového anestetika podľa posúdenia kombinácie 3 premenných: „prebudenie sa počas operácie alebo spomínanie si na operáciu“, „požiadavka na záchrannú sedáciu inými sedatívami“ a „pohyby tela“ (ONO-2745-05).

Primárny ukazovateľ sa dosiahol v oboch klinických skúšaniach (pozri tabuľku 3). Všetky dávky remimazolamu boli nepodradené propofolu.

Tabuľka 3: Primárne ukazovatele z pivotných klinických skúšaní

	CNS7056-022		**ONO-2745-05**		
	RMZ6[1]	PROP	RMZ6[2]	RMZ12[3]	PROP
Schopnosť celkového anestetika	–	–	100 %	100 %	100 %
Index priemerného času Narcotrend ≤ 60	95 %	99 %	–	–	–

Indukčná dávka 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) alebo 12 mg/kg/h (3); RMZ: remimazolam, PROP: propofol

V skúšaní CNS7056-022 bola kľúčovým sekundárnym ukazovateľom hemodynamická stabilita posudzovaná ako absolútna alebo relatívna hypotenzia a použitie vazopresora. Hodnotila sa počas obdobia pred začiatkom chirurgického zákroku a je zhrnutá v tabuľke 4. Pacienti liečení remimazolamom mali menej udalostí priemerného arteriálneho tlaku (MAP) nižšieho ako 65 mmHg v trvaní 1 minútu a menej udalostí použitia dávky vazopresora.

Tabuľka 4: Sekundárne ukazovatele v klinickom skúšaní fázy 3 CNS7056-022

Ukazovateľ	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg		
MAP < 65 mmHg od začiatku IMP do 15 minút od prvého rezu kožou počas 1 minúty, počet udalostí		
Priemer ± štandardná odchýlka	6,62 ± 6,604	8,55 ± 8,944
IS 95 %	(5,83 až 7,41)	(6,75 až 10,4)
Medián (minimum, maximum)	5 (2, 10)	6 (3, 11)
Rozdiel v priemeroch najmenších štvorcov medzi liečbami (95 % IS)	1,9292 (0,2209 – 3,6375)	
Použitie norepinefrínu		
Norepinefrínové bolusy alebo infúzie alebo nepretržitá infúzia počas 2 minút, počet udalostí		
Priemer ± štandardná odchýlka (SDV)	14,06 ± 13,540	19,86 ± 14,560
IS 95 %	(12,4 až 15,7)	(16,9 až 22,8)
Medián (minimum, maximum)	12 (0,63)	21 (0,66)
Rozdiel v priemeroch najmenších štvorcov medzi liečbami (95 % IS)	5,8009 (2,5610 – 9,0409)	
MAP < 65 mmHg A/ALEBO použitie norepinefrínu		
Počet udalostí		
Priemer ± štandardná odchýlka	20,68 ± 16,444	28,41 ± 17,468
IS 95 %	(18,7 až 22,6)	(24,9 až 31,9)
Medián (minimum, maximum)	21 (0,68)	30 (0,75)
Rozdiel v priemeroch najmenších štvorcov medzi liečbami (95 % IS)	7,7301 (3,8090 – 11,651)	

IMP = skúšaný liek [*investigational medicinal product*]; MAP = priemerný arteriálny tlak

Profil nástupu a zotavenia sa pre remimazolam bol charakterizovaný sekundárnymi ukazovateľmi času do udalosti, ktoré sa hodnotili v pivotných klinických skúšaniach. V každom skúšaní boli ukazovatele času do zotavenia sa mierne dlhšie v skupinách s remimazolamom ako v skupine s propofolom (tabuľka 5).

Tabuľka 5: Ukazovatele indukcie a zotavenia sa v klinických skúšaniach fázy 3

Medián času	**CNS 7056-022**		**ONO-2745-05**		
	RMZ[1]	PROP[4]	RMZ6[2]	RMZ12[3]	PROP
Ukazovatele indukcie					
- Čas do straty vedomia	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Pacienti (n)	268	95	150	150	75
95 % IS	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	–	–	–
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	–	–	–
Min; Max	–	–	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Ukazovatele zotavenia sa Čas od zastavenia podávania IMP[§] po					
- Extubácia	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Pacienti (n)	263	95	150	150	75
95 % IS	11 – 13 min	10 – 12 min	–	–	–
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	–	–	–
Min; Max	–	–	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Prebudenie sa[#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Pacienti (n)	257	95	150	150	75
95 % IS	13 – 17 min	10 – 13 min	–	–	–
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	–	–	–
Min; Max	–	–	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientácia[##]	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Pacienti (n)	262	95	149	149	75
95 % IS	47 – 61 min	27 – 33 min	–	–	–
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	–	–	–
Min; Max	–	–	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Modifikované skóre Aldrete ⩾ 9	53 min	37 min			
Pacienti (n)	260	94			
95 % IS	44 – 58 min	28 – 45 min	–	–	–
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
…Min; Max	–	–			
- Prepustenie z operačnej sály			25 min	25 min	16 min
Pacienti (n)			150	150	75
95 % IS	–	–	–	–	–
Q1; Q3			–	–	–
Min; Max			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Indukčné dávky remimazolamu (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h alebo (3) 12 mg/kg/h, (4) dávka propofolu s rovnakou silou ako remimazolam

\# ONO-2745-05: otvorenie očí; CNS7056-022: odpoveď na ústne pokyny (MOAA/S ≥ 4)

ONO-2745-05: uvedenie dátumu narodenia; CNS7056-022: orientácia s ohľadom na miesto, čas, situáciu a osobu

§ Skúšaný liek

Klinická bezpečnosť

Výskyt nežiaducich udalostí, ktoré sa vyskytli počas liečby, v skúšaniach kontrolovaných propofolom bola 90,7 % v skupinách s nízkou indukčnou dávkou remimazolamu, 83,7 % v skupinách s vysokou indukčnou dávkou remimazolamu a 92,5 % v skupinách s propofolom. Konkrétne výskyt hemodynamických nežiaducich udalostí bol nižší v skupinách s dávkou remimazolamu v porovnaní so skupinami s propofolom (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Počet pacientov s nežiaducimi udalosťami hemodynamickej nestability v klinických skúšaniach kontrolovaných propofolom

Celkový počet pacientov	remimazolam N = 671	propofol N = 226
Počet pacientov s udalosťami Hypotenzia n (n/N %) [95 % IS] Bradykardia n (n/N %) [95 % IS]	 344 (51,3 %) [47,5 – 55,0] 96 (14,3 %) [11,9 – 17,2]	 150 (66,4 %) [59,0 – 72,2] 50 (22,1 %) [17,2 – 28,0]

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Byfavo v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v stave celkovej anestézie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Remimazolam sa podáva intravenózne.

Distribúcia

Remimazolam má priemerný polčas distribúcie ($t_{1/2\alpha}$) 0,5 až 2 minúty. Jeho distribučný objem (V_d) je 0,9 l/kg. Remimazolam a jeho hlavný metabolit (CNS7054) vykazujú miernu väzbu (~ 90 %) na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín.

Biotransformácia

Remimazolam je esterový liek, ktorý sa prostredníctvom CES-1, ktorý sa nachádza hlavne v pečeni, rýchlo premieňa na farmakologicky neaktívny metabolit kyseliny karboxylovej (CNS7054). Hlavnou cestou metabolizmu remimazolamu je premena na CNS7054, ktorý sa potom v malej miere ďalej metabolizuje hydroxyláciou a glukuronidáciou. Premena na CNS7054 je sprostredkovaná pečeňovými karboxylesterázami (primárne typom 1A) bez významného prispenia enzýmov cytochrómu P450.
Štúdie *in vitro* nepreukázali žiadny dôkaz o tom, že remimazolam alebo CNS7054 inhibujú izoenzýmy cytochrómu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 a CYP2C8. U ľudí nedochádza k indukcii hlavných indukovateľných izoenzýmov P450 1A2, 2B6 a 3A4. Štúdie *in vitro* nepreukázali klinicky významný vplyv inhibítorov CES a substrátov na metabolizmus remimazolamu. Remimazolam nebol relevantným substrátom skupiny transportérov humánnych liekov [OATP1B1, OATP1B3, BCRP a MDR1 (= P-glykoproteín)]. To isté platí pre CNS7054, testovaný na MRP2-4. Naproti tomu sa zistilo, že CNS7054 je substrátom MDR1 a BCRP. V prípade remimazolamu alebo CNS7054 sa nepozorovala žiadna alebo žiadna relevantná inhibícia transportérov humánnych liekov OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP alebo MDR1.

Eliminácia

Remimazolam má priemerný eliminačný polčas ($t_{1/2ß}$) 7 až 11 minút. Simulovaný polčas citlivý na kontext po infúzii trvajúcej 4 hodiny je 6,6 ± 2,4 minúty. Klírens je vysoký (68 ± 12 l/h) a nesúvisí s telesnou hmotnosťou. U zdravých osôb sa najmenej 80 % dávky remimazolamu vylučuje močom vo forme CNS7054 do 24 hodín. V moči sú zistené iba stopy (< 0,1 %) nezmeneného remimazolamu.

Linearita

Dávka remimazolamu v porovnaní s maximálnou plazmatickou koncentráciou (C_{max}) a celkovou expozíciou ($AUC_{0-\infty}$) remimazolamu naznačila v prípade ľudských dobrovoľníkov vzťah úmerný dávke v rozmedzí dávok 0,01 – 0,5 mg/kg.

Osobitná populácia

Starší pacienti
Vek nemá významný vplyv na farmakokinetiku remimazolamu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika remimazolamu sa nezmenila u pacientov s miernym až konečným štádiom ochorenia obličiek nevyžadujúceho dialýzu (vrátane pacientov s GFR < 15 ml/min) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene
Závažná porucha funkcie pečene mala za následok znížený klírens a v dôsledku toho predĺžené zotavovanie zo sedácie (pozri časti 4.2 a 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Ďalej uvedená nežiaduca reakcia nebola v klinických štúdiách pozorovaná, pozorovala sa však u zvierat, ktorým bol podaný infúzny roztok s koncentráciami podobnými tým, aké sa používajú v klinickej praxi: primárne lézie spôsobené mechanickým podráždením cievnej steny počas punkcie sa môžu zhoršiť koncentráciami remimazolamu nad 1 až 2 mg/ml (infúzia) alebo nad 5 mg/ml počas bolusového podávania.

Reprodukcia a vývin

Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané pri maximálne tolerovanej úrovni dávky neodhalili žiadny vplyv na plodnosť mužov alebo žien ani na parametre reprodukčnej funkcie. V štúdiách embryotoxicity na potkanoch a králikoch sa aj pri najvyšších dávkach, ktoré vykazovali toxicitu pre matku, pozorovali iba okrajové embryotoxické účinky (znížená hmotnosť plodu a mierne zvýšený výskyt skorých a celkových resorpcií). Remimazolam a jeho hlavný metabolit sa vylučujú do materského mlieka potkanov, králikov a oviec. Neaktívny hlavný metabolit CNS7054 sa zistil v plazme dojčených králikov. U nedojčených jahniat viedlo perorálne podávanie mlieka s pridaným remimazolamom k zanedbateľnej biologickej dostupnosti.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dextrán 40 na injekciu
monohydrát laktózy
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility medzi liekom Byfavo a súčasne podávanými roztokmi môžu viesť k zrážaniu/zakaleniu, ktoré môžu spôsobiť upchatie miesta cievneho prístupu. Byfavo je nekompatibilný s laktátovým Ringerovým roztokom (známym aj ako zložený roztok mliečnanu sodného alebo Hartmannov roztok), acetátovým Ringerovým roztokom a bikarbonátovým

Ringerovým roztokom na infúziu a s inými zásaditými roztokmi, pretože pri pH 4 alebo vyššom je rozpustnosť lieku nízka.

Tento liek sa nesmie miešať ani súbežne podávať prostredníctvom tej istej infúznej hadičky s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

4 roky

Stabilita počas používania po rekonštitúcii

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nebráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu 1 so zátkou (brómbutylová guma) a tesnením (hliník) so zeleným polypropylénovým vyklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek v balení

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné bezpečnostné opatrenia

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

Rekonštitúcia a riedenie lieku sa majú vykonať s použitím aseptických techník. Po otvorení sa má obsah injekčnej liekovky použiť okamžite (časť 6.3).

Pokyny na rekonštitúciu

Byfavo sa má rekonštituovať pridaním 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemne premiešavať, kým sa prášok úplne nerozpustí. Rekonštituovaný liek Byfavo bude číry a bezfarebný až svetložltý. Ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby, roztok sa musí zlikvidovať.

Pokyny na riedenie

Na účely podania sa rekonštituovaný roztok musí ďalej zriediť. Vhodný objem rekonštituovaného roztoku remimazolamu sa musí natiahnuť z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) a pridať do injekčnej striekačky alebo infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s cieľom dosiahnuť konečnú koncentráciu 1 – 2 mg/ml remimazolamu (tabuľka 7).

Tabuľka 7 Pokyny na riedenie

Rekonštituovaný roztok	**Konečná koncentrácia 2 mg/ml**	**Konečná koncentrácia 1 mg/ml**
5 mg/ml (50 mg rekonštituovaných s 10 ml)	Zrieďte 10 ml rekonštituovaného roztoku s 15 ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %).	Zrieďte 10 ml rekonštituovaného roztoku so 40 ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %).

Pokyny na podávanie, pozri časť 4.2.

Podávanie s inými tekutinami

Pri rekonštitúcii a zriedení lieku Byfavo v chloride sodnom (0,9 %) na použitie podľa opisu vyššie sa preukázala kompatibilita s:
intravenóznou infúziou 5 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
infúznym roztokom 20 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
infúznym roztokom 0,45 % m/V chloridu sodného a 5 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
intravenóznou infúziou 0,9 % m/V chloridu sodného (hmotnostná koncentrácia),
Ringerovým roztokom (chlorid sodný 8,6 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, dihydrát chloridu vápenatého 0,33 g/l).

Tento liek sa nesmie miešať ani podávať súbežne rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi, ako sú kvapaliny opísané v tejto časti.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1505/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. novembra 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie v súlade s medzinárodným dátumom registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Byfavo 20 mg prášok na injekčný roztok
remimazolam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje remimazolamium-bezylát zodpovedajúci 20 mg remimazolamu.
Koncentrácia po rekonštitúcii: 2,5 mg/ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dextrán 40 na injekciu, monohydrát laktózy, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Len na jedno použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1505/001 Balenie obsahujúce 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

12 ml sklenená injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Byfavo 20 mg prášok na injekčný roztok
remimazolam
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Po rekonštitúcii: 2,5 mg/ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Byfavo 50 mg prášok na koncentrát na injekčný/infúzny roztok
remimazolam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje remimazolamium-bezylát zodpovedajúci 50 mg remimazolamu.
Koncentrácia po rekonštitúcii (5 mg/ml)
Koncentrácia po zriedení: 1 alebo 2 mg/ml

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dextrán 40 na injekciu, monohydrát laktózy, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok na koncentrát na injekčný/infúzny roztok
10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení
Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1505/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

12 ml sklenená injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Byfavo 50 mg prášok na koncentrát
remimazolam
i.v. po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Byfavo 20 mg prášok na injekčný roztok
remimazolam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Byfavo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Byfavo
3. Ako sa Byfavo podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Byfavo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Byfavo a na čo sa používa

Byfavo je liek, ktorý obsahuje liečivo remimazolam.
Remimazolam je liečivo zo skupiny látok známych ako benzodiazepíny.

Byfavo je sedatívum podávané pred lekárskym vyšetrením alebo zákrokom, aby ste sa cítili uvoľnený a ospalý (utlmený vplyvom sedatív).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Byfavo

Liek Byfavo vám nesmie byť podaný, ak:
- ste alergický na remimazolam alebo na iné benzodiazepíny (ako je midazolam), alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte nestabilnú formu ochorenia nazývaného myasténia gravis (slabosť svalov), pri ktorom slabnú vaše svaly na hrudníku, ktoré vám pomáhajú dýchať.

Upozornenia a opatrenia
Pred tým, ako vám začnú podávať liek Byfavo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek závažné ochorenie alebo stav, najmä ak:
- máte veľmi nízky alebo veľmi vysoký krvný tlak alebo sklon k omdlievaniu,
- máte problémy so srdcom, najmä veľmi pomalý a/alebo nepravidelný (arytmický) srdcový tep,
- máte akékoľvek problémy s dýchaním vrátane dýchavičnosti,
- máte závažné problémy s pečeňou,
- máte ochorenie nazývané myasténia gravis, pri ktorom máte slabé svaly,
- pravidelne užívate rekreačné drogy alebo ste v minulosti mali problémy s užívaním drog.

Byfavo môže spôsobiť dočasnú stratu pamäte. Váš lekár vás vyšetrí predtým, ako opustíte nemocnicu alebo kliniku, a poskytne vám potrebné rady.

Deti a dospievajúci
Byfavo sa nemá podávať pacientom mladším ako 18 rokov, pretože nebol testovaný u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Byfavo
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, najmä pokiaľ ide o:
- opioidy (vrátane liekov proti bolesti, ako je morfín, fentanyl a kodeín alebo niektoré lieky proti kašľu, alebo lieky používané pri náhradnej liečbe),
- antipsychotiká (lieky na liečbu určitých duševných ochorení),
- anxiolytiká (upokojujúce lieky alebo lieky na zníženie úzkosti),
- lieky, ktoré spôsobujú sedáciu (napríklad temazepam alebo diazepam),
- antidepresíva (lieky na liečbu depresie),
- niektoré antihistaminiká (lieky na liečbu alergií),
- niektoré antihypertenzíva (lieky na liečbu vysokého krvného tlaku).

Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak užívate iné lieky, pretože súbežné užívanie viacerých liekov môže zmeniť účinok uvedených liekov.

Byfavo a alkohol
Alkohol môže zmeniť účinok lieku Byfavo. Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:
- koľko alkoholu pijete pravidelne, alebo ak ste mali problémy s užívaním alkoholu.

Nepite alkohol 24 hodín predtým, ako vám má byť podaný liek Byfavo.

Tehotenstvo a dojčenie
Byfavo nemáte použiť, ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná. Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že ste tehotná, poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.
Ak ste dojčiaca matka, nedojčite 24 hodín po podaní tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Byfavo spôsobuje ospalosť, zábudlivosť a ovplyvňuje vašu schopnosť sústrediť sa. Aj keď tieto účinky rýchlo odznejú, nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým tieto účinky úplne nevymiznú. Opýtajte sa svojho lekára, kedy môžete opäť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Byfavo obsahuje dextrán 40 na injekciu.
Tento liek obsahuje 79,13 mg dextránu 40 na injekciu v každej injekčnej liekovke. Dextrány môžu zriedkavo spôsobiť závažné alergické reakcie. Ak máte problémy s dýchaním, opuchy alebo pocit mdloby, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

3. Ako sa Byfavo podáva

Váš lekár rozhodne, aká je pre vás správna dávka.

Počas zákroku sa bude sledovať vaše dýchanie, srdcový tep a krvný tlak a v prípade potreby lekár dávku upraví.

Lekár alebo zdravotná sestra vám podajú Byfavo injekciou do žily (krvného obehu) pred lekárskym vyšetrením alebo zákrokom a počas neho. Pred použitím sa liek Byfavo zmieša so sterilným fyziologickým roztokom, aby sa vytvoril roztok.

Po zákroku
Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú po sedácii ešte chvíľu sledovať, aby sa ubezpečili, že sa cítite dobre a ste schopný ísť domov.

Ak vám podajú príliš veľa lieku Byfavo
Ak vám podajú príliš veľa lieku Byfavo, môžu sa u vás vyskytnúť tieto príznaky:
- môžete mať závraty,
- môžete sa cítiť zmätený,

- môžete sa cítiť ospalý,
- môžete mať rozmazané videnie alebo mimovoľné pohyby očí (tancujúce oči),
- môžete sa cítiť rozrušený,
- môžete pociťovať slabosť,
- môže vám klesnúť krvný tlak,
- váš srdcový tep sa môže spomaliť,
- vaše dýchanie môže byť pomalé a plytké,
- môžete stratiť vedomie.

Váš lekár bude vedieť, ako vás má liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté *(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*
- nízky krvný tlak,
- nezvyčajne pomalé alebo plytké dýchanie (a nízka hladina kyslíka v krvi).

Časté *(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*
- bolesť hlavy
- pocit závratu,
- pomalý srdcový tep,
- pocit na zvracanie (nauzea),
- nevoľnosť (vracanie).

Menej časté *(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*
- ospalosť,
- pocit chladu,
- zimnica
- štikútanie

Neznáme *(z dostupných údajov)*
- náhla závažná alergická reakcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Byfavo

Za uchovávanie tohto lieku sú zodpovední pracovníci v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčnej liekovky. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nebráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ (pozri časť 6.3 Súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu sfarbenia.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Byfavo obsahuje
- Liečivo je remimazolam. Každá injekčná liekovka obsahuje remimazolamium-bezylát zodpovedajúci 20 mg remimazolamu. Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 2,5 mg remimazolamu.
- Ďalšie zložky sú:
    - dextrán 40 na injekciu
    - monohydrát laktózy
    - kyselina chlorovodíková
    - hydroxid sodný

Pozri časť 2: „Byfavo obsahuje dextrán 40 na injekciu“.

Ako vyzerá Byfavo a obsah balenia
Byfavo je biely až sivobiely prášok na injekčný roztok.

Veľkosti balenia
10 injekčných liekoviek v balení

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Výrobca
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Byfavo 20 mg prášok na injekčný roztok

LEN NA INTRAVENÓZNE POUŽITIE

Pred použitím sa musí rekonštituovať pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (9 %).

Pred použitím si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku (Summary of Product Characteristics, SPC).

Remimazolam musia podávať iba zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti so sedáciou. Pacienta má po celý čas sledovať samostatný zdravotnícky pracovník, ktorý sa nezúčastňuje na výkone zákroku a ktorého jedinou úlohou je monitorovať stav pacienta. Všetci pracovníci musia byť vyškolení na detekciu a manažment obštrukcie dýchacích ciest, hypoventilácie a apnoe vrátane udržiavania priechodnosti dýchacích ciest, podpornej ventilácie a kardiovaskulárnej resuscitácie. Respiračná funkcia a funkcia srdca pacienta sa musia nepretržite sledovať. Musia byť okamžite k dispozícii resuscitačné lieky a vybavenie zodpovedajúce veku a veľkosti na obnovenie priechodnosti dýchacích ciest a ventilácia pomocou vaku/ventilu/masky. Na použitie musí byť okamžite k dispozícii antagonista benzodiazepínov (flumazenil, liek pôsobiaci proti účinkom remimazolamu).

Pokyny na rekonštitúciu

Poznámka: Pri zaobchádzaní s liekom, príprave a použití lieku Byfavo sa musia dodržiavať prísne aseptické postupy.

Na rekonštitúciu použite sterilnú ihlu a 10 ml sterilnú injekčnú striekačku, odstráňte uzáver injekčnej liekovky, prepichnite zátku injekčnej liekovky pod uhlom 90° a pridajte 8,2 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tak, že prúd fyziologického roztoku nasmerujete k stene injekčnej liekovky. Jemne krúžte injekčnou liekovkou, kým sa obsah úplne nerozpustí. Rekonštituovaný roztok má byť číry a bezfarebný až svetložltý. Injekčná liekovka obsahuje konečnú koncentráciu remimazolamu 2,5 mg/ml.

Rekonštituovaný roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje viditeľné častice a či nemá zmenenú sfarbenia. Ak spozorujete častice alebo zmenu sfarbenia, roztok sa má zlikvidovať.

Rekonštituovaný roztok je určený len na jedno použitie, nepoužitá časť sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Inkompatibility

Byfavo je nekompatibilný s laktátovým Ringerovým roztokom (známym aj ako zložený roztok mliečnanu sodného alebo Hartmannov roztok), acetátovým Ringerovým roztokom a bikarbonátovým Ringerovým roztokom na infúziu.

Tento liek sa po rekonštitúcii nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené ďalej.

Kompatibility

Preukázalo sa, že rekonštituovaný liek Byfavo je kompatibilný s nasledujúcimi i.v. kvapalinami, keď sa podávajú cez tú istú i.v. súpravu:
- injekčný roztok glukózy (5 %),
- injekčný roztok glukózy (20 %),
- injekčný roztok glukózy (5 %) a chloridu sodného (0,45 %),
- Ringerov roztok,
- injekčný roztok chloridu sodného (0,9 %).

Kompatibilita s inými i.v. tekutinami nebola vyhodnotená.

Čas použiteľnosti

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nebráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas doby použitia zodpovedá používateľ.

Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Písomná informácia pre používateľa

Byfavo 50 mg prášok na koncentrát na injekčný/infúzny roztok
remimazolam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Byfavo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Byfavo
3. Ako sa Byfavo podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Byfavo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Byfavo a na čo sa používa

Byfavo je liek, ktorý obsahuje liečivo remimazolam. Ide o liečivo zo skupiny látok známych ako benzodiazepíny. Byfavo sa podáva, aby ste stratili vedomie (zaspali), keď máte absolvovať chirurgický zákrok.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Byfavo

Liek Byfavo vám nesmie byť podaný, ak:
- ste alergický na remimazolam alebo na iné benzodiazepíny (ako je midazolam), alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte nestabilnú formu ochorenia nazývaného myasténia gravis (slabosť svalov), pri ktorom slabnú vaše svaly na hrudníku, ktoré vám pomáhajú dýchať.

Upozornenia a opatrenia
Pred tým, ako vám začnú podávať liek Byfavo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek závažné ochorenie alebo stav, najmä ak:
- máte veľmi nízky alebo veľmi vysoký krvný tlak alebo sklon k omdlievaniu,
- máte problémy so srdcom, najmä veľmi pomalý a/alebo nepravidelný (arytmický) srdcový tep,
- máte akékoľvek problémy s dýchaním vrátane dýchavičnosti,
- máte závažné problémy s pečeňou,
- máte ochorenie nazývané myasténia gravis, pri ktorom máte slabé svaly,
- pravidelne užívate rekreačné drogy alebo ste v minulosti mali problémy s užívaním drog.

Byfavo môže spôsobiť dočasnú stratu pamäte. Váš lekár vás vyšetrí predtým, ako opustíte nemocnicu alebo kliniku, a poskytne vám potrebné rady.

U niektorých pacientov podstupujúcich chirurgické zákroky sa môže po operácii vyskytnúť náhla duševná zmätenosť (delírium). Častejšie je to u pacientov s veľkými zákrokmi, u starších pacientov, pacientov s problémami s pamäťou, pacientov vystavených hlbokej a/alebo dlhej anestézii/sedácii alebo pacientov s infekciami. Pre pacientov s delíriom môže byť náročné viesť konverzáciu, môžu byť niekedy zmätenejší ako iní pacienti, môžu byť podráždení a nepokojní alebo ospalí a veľmi pomalí a môžu mať živé sny alebo počuť zvuky či hlasy, ktoré neexistujú. Váš lekár posúdi váš stav a zabezpečí potrebnú liečbu na jeho zvládnutie.

Benzodiazepíny majú niekedy účinky, ktoré sú opakom toho, čo by daný liek mal robiť. Možno ste o nich počuli ako o „paradoxných" účinkoch. Zahŕňajú napr. agresívne správanie, nepokoj či úzkosť. Častejšie sú u starých ľudí, ktorí dostávajú vyššie dávky lieku, alebo keď sa liek podáva rýchlo.

Deti a dospievajúci
Byfavo sa nemá podávať pacientom mladším ako 18 rokov, pretože nebol testovaný u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Byfavo
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, najmä pokiaľ ide o:
- opioidy (vrátane liekov proti bolesti, ako je morfín, fentanyl a kodeín alebo niektoré lieky proti kašľu, alebo lieky používané pri náhradnej liečbe),
- antipsychotiká (lieky na liečbu určitých duševných ochorení),
- anxiolytiká (upokojujúce lieky alebo lieky na zníženie úzkosti),
- lieky, ktoré spôsobujú sedáciu (napríklad temazepam alebo diazepam),
- antidepresíva (lieky na liečbu depresie),
- niektoré antihistaminiká (lieky na liečbu alergií),
- niektoré antihypertenzíva (lieky na liečbu vysokého krvného tlaku).

Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak užívate iné lieky, pretože súbežné užívanie viacerých liekov môže zmeniť účinok uvedených liekov.

Byfavo a alkohol
Alkohol môže zmeniť účinok lieku Byfavo. Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre koľko alkoholu pijete pravidelne, alebo ak ste mali problémy s užívaním alkoholu.

Nepite alkohol 24 hodín predtým, ako vám má byť podaný liek Byfavo.

Tehotenstvo a dojčenie
Byfavo nemáte použiť, ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná. Ak ste tehotná, alebo ak si myslíte, že ste tehotná, poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.
Ak ste dojčiaca matka, nedojčite 24 hodín po podaní tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Byfavo spôsobuje ospalosť, zábudlivosť a ovplyvňuje vašu schopnosť sústrediť sa. Aj keď tieto účinky rýchlo odznejú, nesmiete viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým tieto účinky úplne nevymiznú. Opýtajte sa svojho lekára, kedy môžete opäť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Byfavo obsahuje dextrán 40 na injekciu.
Tento liek obsahuje 198 mg dextránu 40 na injekciu v každej injekčnej liekovke. Dextrány môžu zriedkavo spôsobiť závažné alergické reakcie. Ak máte problémy s dýchaním, opuchy alebo pocit mdloby, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

3. Ako sa Byfavo podáva

Váš lekár rozhodne, aká je pre vás správna dávka.

Počas zákroku sa bude sledovať vaše dýchanie, srdcový tep a krvný tlak a v prípade potreby lekár dávku upraví.

Lekár alebo zdravotná sestra vám podajú Byfavo injekciou do žily (krvného obehu) pred chirurgických zákrokom a počas neho. Pred použitím sa liek Byfavo zmieša so sterilným roztokom chloridu sodného, aby sa vytvoril roztok. Môžete potrebovať viacero liekov na to, aby ste zaspali, necítili bolesť, dobre dýchali a mali stabilný krvný tlak. Lekár rozhodne, ktoré lieky potrebujete.

Očakávaný čas do zotavenia sa po skončení podávania je 12 – 15 minút.

Ak vám podajú príliš veľa lieku Byfavo
Ak vám podajú príliš veľa lieku Byfavo, môžu sa u vás vyskytnúť tieto príznaky:
- môže vám klesnúť krvný tlak,
- váš srdcový tep sa môže spomaliť,
- vaše dýchanie môže byť pomalé a plytké.

Váš lekár bude vedieť, ako vás má liečiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté *(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*
- pomalý srdcový tep,
- nízky krvný tlak,
- pocit na zvracanie (nauzea),
- nevoľnosť (vracanie).

Časté *(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*
- pocit nepokoja,
- bolesť hlavy,
- pocit závratu,
- nezvyčajne pomalé alebo plytké dýchanie (a nízka hladina kyslíka v krvi),
- predĺžená ospalosť alebo bezvedomie po operácii,
- zimnica.

Menej časté *(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*
- štikútanie
- abnormálna poloha jazyka v ústach (vyššie, smerom k podnebiu a viac vzadu v ústach, ako je zvyčajné),
- pocit chladu.

Neznáme *(z dostupných údajov)*
- náhla závažná alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Byfavo

Za uchovávanie tohto lieku sú zodpovední pracovníci v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčnej liekovky. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nebráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ (pozri časť 6.3 Súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu sfarbenia.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Byfavo obsahuje
- Liečivo je remimazolam. Každá injekčná liekovka obsahuje remimazolamium-bezylát zodpovedajúci 50 mg remimazolamu. Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 5 mg remimazolamu a liek sa pred použitím ďalej riedi. Váš lekár rozhodne, aké presné množstvo je pre vás vhodné.
- Ďalšie zložky sú:
    - dextrán 40 na injekciu
    - monohydrát laktózy
    - kyselina chlorovodíková
    - hydroxid sodný

Pozri časť 2: „Byfavo obsahuje dextrán 40 na injekciu“.

Ako vyzerá Byfavo a obsah balenia
Byfavo je biely až sivobiely prášok na koncentrát na injekčný/infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Veľkosti balenia
10 injekčných liekoviek v balení

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Výrobca
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: http://www.ema.europa.eu.

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Byfavo 50 mg koncentrát na prášok na injekčný/infúzny roztok

LEN NA INTRAVENÓZNE POUŽITIE

Pred použitím sa musí rekonštituovať a ďalej zriediť pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (9 %).

Pred použitím si pozorne prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku (Summary of Product Characteristics, SPC).

Remimazolam musia podávať iba lekári vyškolení v oblasti anestézie v nemocniciach alebo dostatočne vybavených zariadeniach dennej starostlivosti.

Je potrebné nepretržite sledovať obehové a respiračné funkcie (napr. EKG, pulzná oxymetria) a majú byť okamžite k dispozícii zariadenia na zachovanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta, umelá ventilácia a ďalšie resuscitačné zariadenia.

Pokyny na použitie

Všeobecné bezpečnostné opatrenia
Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Rekonštitúcia a riedenie lieku sa má vykonať s použitím aseptických techník. Po otvorení sa má obsah injekčnej liekovky použiť okamžite (časť 6.3 Súhrnu charakteristických vlastností lieku). Aby nedochádzalo k odlupovaniu čiastočiek zátky pri zavádzaní ihly do injekčnej liekovky, ihla sa má zasunúť v uhle 45 – 60° s otvorom špičky ihly smerujúcim nahor (t. j. od zátky), čo sa niekedy označuje ako „skosením nahor“. Vyvinie sa malé množstvo tlaku a pri zasúvaní ihly do injekčnej liekovky sa postupne zväčšuje uhol. Vo chvíli, keď skosenie ihly prejde cez zátku, má byť ihla v uhle 90°.

Pokyny na rekonštitúciu
Byfavo sa má rekonštituovať pridaním 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemne premiešavať, kým sa prášok úplne nerozpustí. Rekonštituovaný liek Byfavo bude číry a bezfarebný až svetložltý. Ak spozorujete viditeľné častice alebo zmenu farby, roztok sa musí zlikvidovať.

Pokyny na riedenie
Na účely podania sa rekonštituovaný roztok musí ďalej zriediť. Vhodný objem rekonštituovaného roztoku remimazolamu sa musí natiahnuť z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) a pridať do injekčnej striekačky alebo infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) s cieľom dosiahnuť konečnú koncentráciu 1 – 2 mg/ml remimazolamu (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Pokyny na riedenie

Rekonštituovaný roztok	**Konečná koncentrácia 2 mg/ml**	**Konečná koncentrácia 1 mg/ml**
5 mg/ml (50 mg rekonštituovaných s 10 ml)	Zrieďte 10 ml rekonštituovaného roztoku s 15 ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %).	Zrieďte 10 ml rekonštituovaného roztoku so 40 ml injekčného roztoku chloridu sodného (0,9 %).

Podávanie s inými tekutinami
Pri rekonštitúcii a zriedení lieku Byfavo v chloride sodnom (0,9 %) na použitie podľa opisu vyššie sa preukázala kompatibilita s:
intravenóznou infúziou 5 % glukózy,
infúznym roztokom 20 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
infúznym roztokom 0,45 % m/V chloridu sodného a 5 % m/V glukózy (hmotnostná koncentrácia),
intravenóznou infúziou 0,9 % chloridu sodného,
Ringerovým roztokom (chlorid sodný 8,6 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, dihydrát chloridu vápenatého 0,33 g/l).
Tento liek sa nesmie miešať ani podávať súbežne rovnakou infúznou hadičkou s inými liekmi, ako sú kvapaliny opísané v tejto časti.

Inkompatibility
Inkompatibility medzi liekom Byfavo a súčasne podávanými roztokmi môžu viesť k zrážaniu/zakaleniu, ktoré môžu spôsobiť upchatie miesta cievneho prístupu. Byfavo je nekompatibilný s laktátovým Ringerovým roztokom (známym aj ako zložený roztok mliečnanu sodného alebo Hartmannov roztok), acetátovým Ringerovým roztokom a bikarbonátovým Ringerovým roztokom na infúziu a s inými zásaditými roztokmi, pretože pri pH 4 alebo vyššom je rozpustnosť lieku nízka.
Tento liek sa nesmie miešať ani súbežne podávať prostredníctvom tej istej infúznej hadičky s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené ďalej v časti „Podávanie s inými tekutinami“.

Stabilita počas používania po rekonštitúcii

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 20 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nebráni riziku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.