

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Byfavo 20 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra remimazolamo besilato kiekis, atitinkantis 20 mg remimazolamo. Ištirpinus miltelius, kiekviename tirpalo mililitre yra 2,5 mg remimazolamo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 79,13 mg injekcinio dekstrano 40.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Balti arba beveik balti milteliai.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Terapinės indikacijos

Remimazolamas skirtas suaugusiųjų procedūrinei sedacijai.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Remimazolamą gali suleisti tik sedacijos taikymo patirties turintys sveikatos priežiūros specialistai. Pacientą visą laiką turėtų stebėti atskiras sveikatos priežiūros specialistas, kuris neatlieka procedūros ir kurio vienintelė užduotis yra stebėti pacientą. Šis darbuotojas turi būti išmokytas nustatyti ir suvaldyti kvėpavimo takų obstrukciją, hipoventiliaciją ir apnėją ir, be kita ko, palaikyti atvirus kvėpavimo takus, atlikti pagalbinį ventiliavimą ir kardiovaskulinį gaivinimą. Paciento kvėpavimo sistemos ir širdies veikla turi būti visą laiką stebima. Turi būti užtikrinta galimybė prireikus nedelsiant suleisti gaivinimui skirtus vaistinius preparatus ir pasinaudoti pagal amžių ir dydį tinkama įranga kvėpavimo takų praeinamumui atkurti bei ventiliuoti plaučius naudojant maišelį, vožtuvą ar kaukę. Turi būti užtikrinta galimybė prireikus nedelsiant suleisti benzodiazepinų poveikį panaikinantį vaistinį preparatą (flumazenilą).

Dozavimas

Remimazolamo dozę reikėtų titruoti individualiai, kol bus pasiekta veiksminga dozė, kuri užtikrintų pageidaujamą sedacijos lygį ir sukeltų kuo mažiau nepageidaujamų reakcijų (žr. 1 lentelę). Siekiant sukelti arba palaikyti pageidaujamo lygio sedaciją, galima suleisti papildomas vaistinio preparato dozes. Prieš suleidžiant bet kokią papildomą dozę, reikėtų palaukti bent 2 minutes, kad būtų galima gerai įvertinti sedacinį poveikį. Jeigu per 15 minučių 5 remimazolamo dozės nesukelia pageidaujamo lygio sedacijos, reikėtų apsispręsti galimybę suleisti papildomą arba kitą sedatyvą. Remimazolamas siejamas su greita sedacijos pradžia ir pabaiga. Atliekant klinikinius tyrimus, aukščiausias sedacijos

lygis pasiektas praėjus 3–3,5 min po pirmojo boliuso, ir pacientai buvo visiškai budrūs praėjus 12–14 minučių po paskutinės remimazolamo dozės suleidimo.

Žinoma, kad kartu vartojami opioidiniai vaistiniai preparatai stiprina sedacinį remimazolamo poveikį ir mažina ventiliacinį atsaką į stimuliaciją anglies dioksidu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

1 lentelė. Dozavimo suaugusiesiems gairės*

	<65 metų suaugusieji	≥65 metų senyvi pacientai ir (arba) kurių ASA-PS [#] priskirta prie III–IV klasės ir (arba) kūno svoris yra <50 kg
Procedūrinė sedacija naudojant opioidą**	<u>Indukcija</u> Suleisti opioidą* Palaukti 1–2 min Pirmoji dozė: Injekcija: 5 mg (2 ml) per 1 min Palaukti 2 min <u>Palaikymas / titravimas</u> Injekcija: 2,5 mg (1 ml) per 15 s Klinikinių tyrimų metu suleista maksimali bendra dozė – 33 mg.	<u>Indukcija</u> Suleisti opioidą* Palaukti 1–2 min Pirmoji dozė: Injekcija: 2,5–5 mg (1–2 ml) per 1 min Palaukti 2 min <u>Palaikymas / titravimas</u> Injekcija: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) per 15 s Klinikinių tyrimų metu suleista maksimali bendra dozė – 17,5 mg.
Procedūrinė sedacija nenaudojant opioido	<u>Indukcija</u> Injekcija: 7 mg (2,8 ml) per 1 min Palaukti 2 min <u>Palaikymas / titravimas</u> Injekcija: 2,5 mg (1 ml) per 15 s Klinikinių tyrimų metu suleista maksimali bendra dozė – 33 mg.	<u>Indukcija</u> Injekcija: 2,5–5 mg (1–2 ml) per 1 min Palaukti 2 min <u>Palaikymas / titravimas</u> Injekcija: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) per 15 s Klinikinių tyrimų metu suleista maksimali bendra dozė – 17,5 mg.

* Dėl vaistinio preparato injekcijų pacientams, kurie tuo pat metu vartoja opioidus, CNS depresantus, alkoholį arba benzodiazepinus, žr. 4.4 skyrių.

** Pvz., 50 mikrogramų fentanilio arba tinkamai sumažinta dozė senyviems arba silpnos sveikatos būklės pacientams. Klinikinių tyrimų metu naudotos fentanilio dozės nurodytos 5.1 skyriuje.

Fizinė būklė pagal Amerikos anesteziologų draugijos klasifikaciją (angl. *American Society of Anesthesiologists Physical Status*).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai, pacientai, kurių fizinė būklė pagal Amerikos anesteziologų draugijos klasifikaciją (angl. American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS) priskirta prie III–IV klasės, ir <50 kg sveriantys pacientai

Senyvi pacientai ir pacientai, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės, gali būti jautresni sedatyvų poveikiui. Priimant sprendimą dėl individualizuoto dozės koregavimo ≥65 metų pacientams ir (arba) pacientams, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės, ypač jeigu jų kūno svoris itin mažas (<50 kg), itin svarbu, prieš suleidžiant remimazolamą, atidžiai įvertinti bendrą šių pacientų būklę (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Esant bet kokio laipsnio inkstų veiklos sutrikimams (įskaitant pacientus, kurių glomerulų filtracijos greitis (GFG) <15 ml/min), dozės nebūtina koreguoti.

Sutrikusi kepenų veikla

Daugiausia remimazolamą metabolizuoja kepenų fermentas (karboksilesterazės-1 (CES-1)) yra kepenyse, ir kuo sunkesni kepenų veiklos sutrikimai, tuo remimazolamo klirensas yra mažesnis (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, turintiems lengvą (5 ir 6 balai pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba vidutinio sunkumo (7–9 balai pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, koreguoti dozės nerekomenduojama. Pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (10–15 balų pagal *Child-Pugh* klasifikaciją; tik 3 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų duomenys), gali pasireikšti stipresnis ir ilgiau išliekantis klinikinis poveikis, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Koreguoti dozės nebūtina, bet reikėtų sutelkti dėmesį į dozių titravimo laiką, ir šiems pacientams reikėtų atsargiai titruoti remimazolamo dozę, kol bus pasiektas reikiamas poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Remimazolamo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Remimazolamas skirtas leisti į veną. Prieš vartojant, remimazolamo miltelius reikia ištirpinti natrio chlorido (0,9 proc.) injekciniame tirpale.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant ir vartojimo su kitais skysčiais instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems benzodiazepinams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nestabili *myasthenia gravis*.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos

Gauta pranešimų apie širdies ir kvėpavimo sistemos nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant remimazolamą, įskaitant kvėpavimo slopinimą, bradikardiją ir hipotenziją. Suleidus remimazolamo, gali laikinai (10–20 dūžių per minutę) padidėti širdies ritmas; tokia nepageidaujama reakcija gali prasidėti praėjus vos 30 sekundžių nuo injekcijos pradžios (atitinka laiką iki didžiausios remimazolamo koncentracijos susidarymo) ir išnyksta praėjus maždaug 30 minučių po vaisto injekcijos. Toks širdies ritmo padidėjimas sutampa su kraujospūdžio sumažėjimu ir gali iškraipyti QT intervalo koregavimą pagal širdies ritmą, dėl to per pirmas kelias minutes po vaisto suleidimo QTcF intervalas gali būti šiek tiek pailgėjęs.

Ypatingą dėmesį reikia skirti senyviems pacientams (≥ 65 metų), pacientams, kurių sutrikęs kvėpavimas ir (arba) širdies veikla, ir pacientams, kurių bendra sveikatos būklė yra prastesnė (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su opioidais

Kartu su opioidais vartojamas remimazolamas gali sukelti stiprią sedaciją, kvėpavimo slopinimą, komą ir mirtį. Gydant pacientus, ilgesnį laiką vartojančius opioidus, rekomenduojama imtis atitinkamų atsargumo priemonių; reikėtų susilaikyti nuo prielaidos, kad šis poveikis jiems bus silpnesnis (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su alkoholiu / CNS depresantais

Reikėtų vengti remimazolamą vartoti kartu su alkoholiu ir (arba) CNS depresantais. Alkoholio reikėtų vengti 24 valandas iki remimazolamo injekcijos. Remimazolamą vartojant kartu su alkoholiu arba

CNS depresantais, gali padidėti remimazolamo klinikinis poveikis ir, be kita ko, gali pasireikšti stipri sedacija arba kliniškai reikšmingas kvėpavimo slopinimas (žr. 4.5 skyrių).

Ilgalaikis CNS depresantų vartojimas

Pacientams, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas benzodiazepinais (pvz., dėl nemigos arba nerimo sutrikimų), gali išsivystyti pripratimas prie sedacinio remimazolamo poveikio. Todėl pageidaujamo lygio sedacijai sukelti gali reikėti didesnės bendros remimazolamo dozės. Rekomenduojama laikytis 4.2 skyriuje nurodyto titravimo režimo ir vaisto dozę titruoti į viršų atsižvelgiant į paciento sedacinį atsaką, kol bus pasiektas pageidaujamas sedacijos gylis (žr. 4.5 skyrių).

Stebėjimas

Remimazolamą gali suleisti tik sedacijos taikymo patirties turintys sveikatos priežiūros specialistai, kurie neatlieka procedūros, aplinkoje, kurioje yra visa kvėpavimo ir širdies kraujagyslių sistemos veiklos stebėjimui ir palaikymui būtina įranga. Injekciją atliekantys darbuotojai turi būti gerai išmokyti atpažinti ir suvaldyti numatomas nepageidaujamas reakcijas, įskaitant paciento gaivinimą stimuliuojant kvėpavimo sistemą ir širdį (žr. 4.2 skyrių). Procedūros metu ir po jos reikėtų atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo slopinimo ir sedacijos požymiai ir simptomai. Taip pat gydytojas turėtų žinoti, per kiek laiko paprastai praeidavo remimazolamo ir tuo pat metu vartotų opioidų poveikis atliekant klinikinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių), ir turėti omenyje, kad kiekvienu atveju šis poveikis gali skirtis. Pacientus reikėtų atidžiai stebėti, kol sveikatos priežiūros specialistas nuspręs, kad jie yra pakankamai atsigavę.

Amnezija

Remimazolamas gali sukelti anteretrogradinę amneziją. Užsitęsusi amnezija gali sukelti problemų ambulatoriniams pacientams, kuriuos buvo numatyta išrašyti iš ligoninės po intervencijos. Po remimazolamo injekcijų gydytojas turėtų įvertinti pacientų būklę ir išrašyti juos iš ligoninės, tik pateikęs atitinkamas rekomendacijas bei suteikęs reikiamą pagalbą.

Sutrikusi kepenų veikla

Dėl sumažėjusio klirenso sunkių kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams gali pasireikšti stipresnis ir ilgiau išliekantis vaistinio preparato poveikis (žr. 5.2 skyrių). Reikėtų sutelkti dėmesį į dozių titravimo laiką (žr. 4.2 skyrių). Šie pacientai gali būti jautresni kvėpavimo slopinimui (žr. 4.8 skyrių).

Myasthenia gravis

Ypatingų atsargumo priemonių reikėtų imtis remimazolamą švirkščiant pacientams, kuriems diagnozuota *myasthenia gravis* (žr. 4.3 skyrių).

Piktnaudžiavimas vaistais ir fizinė priklausomybė nuo vaistų

Remimazolamas gali paskatinti piktnaudžiavimą vaistais ir priklausomybės nuo jų atsiradimą. Į tai reikėtų atsižvelgti, kai remimazolamas skiriamas arba jo injekcijos atliekamos nerimaujant dėl didesnės netinkamo vaisto vartojimo arba piktnaudžiavimo juo rizikos.

Pagalbinės medžiagos

Dekstranas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 79,13 mg injekcinio dekstrano 40. Kai kuriems pacientams dekstranai gali sukelti anafilaksines arba anafilaktoidines reakcijas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė vaistų sąveika

Remimazolamą metabolizuoja 1A tipo CES. *In vivo* vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* tyrimų duomenys apibendrinti 5.2 skyriuje.

Farmakodinaminė vaistų sąveika

Stipresnė sedacija vartojant CNS depresantus ir opioidus

Remimazolamą vartojant kartu su opioidais ir CNS depresantais, įskaitant alkoholį, pacientui veikiausiai pasireikš stipresnė sedacija ir širdies ir kvėpavimo sistemos slopinimas. Tokių poveikį gali sukelti kartu remimazolamu vartojami opiatų dariniai (vartojami kaip nuskausminamieji, kosulį slopinantys vaistai arba pakaitiniai vaistai), antipsichoziniai vaistai, kiti benzodiazepinai (vartojami kaip anksiolitikai ar hipnotikai), barbituratai, propofolis, ketaminas, etomidatas, sedaciniai antidepresantai, ne nauji H1 antihistaminai ir centrinę nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos.

Kartu su opioidais vartojamas remimazolamas gali sukelti stiprią sedaciją ir kvėpavimo slopinimą. Reikėtų stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo slopinimas, taip pat jiems sukeltos sedacijos gylį (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

24 valandas iki remimazolamo injekcijų reikėtų vengti alkoholio, nes jis gali labai sustiprinti remimazolamo sedacinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie remimazolamo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (mažiau nei 300 nėštumo baigčių).

Atliekant tyrimus su gyvūnais, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei sistemai nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo sumetimais nėštumo metu Byfavo geriau nevartoti.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar remimazolamas arba jo pagrindinis metabolitas (CNS7054) išsiskiria į motinos pieną. Remiantis turimais toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, remimazolamas ir CNS7054 išsiskiria į pieną (išsamesnė informacija pateikta 5.3 skyriuje). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti, todėl remimazolamo geriau nevartoti žindančioms moterims. Jeigu remimazolamo injekcija yra būtina, rekomenduojama 24 val. po injekcijos nežindyti.

Vaisingumas

Su žmonėmis atliktų tyrimų duomenų apie remimazolamo poveikį vaisingumui nėra. Atlikus tyrimus su gyvūnais, gydymo remimazolamu poveikio poravimuisi ir vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remimazolamas stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Prieš suleidžiant remimazolamo, reikėtų įspėti pacientą, kad jam negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, kol jis visiškai neatsigaus. Gydytojas turėtų nuspręsti, kada pacientas gali grįžti į namus arba prie įprastos veiklos, remdamasis pagrindinių klinikinių tyrimų duomenimis apie pacientų atsigavimą (žr. 5.1 skyrių). Po išrašymo į namus grįžtančiam pacientui rekomenduojama pateikti atitinkamas rekomendacijas ir suteikti reikiamą pagalbą (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškia pacientams į veną suleidus remimazolamo, yra hipotenzija (37,2 proc.), kvėpavimo slopinimas (13,1 proc.) ir bradikardija (6,8 proc.). Siekiant kontroliuoti šių nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą klinikinėje praktikoje, būtina imtis atitinkamų atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Su į veną suleistu remimazolamu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos taikant procedūrinę sedaciją kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, nurodytos 2 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo eilės tvarka. Pagal dažnumą nepageidaujamos reakcijos suskirstytos taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Imuninės sistemos sutrikimai Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija
Nervų sistemos sutrikimai Dažnos Dažnos Nedažnos	Galvos skausmas Galvos svaigimas Mieguistumas
Širdies veiklos sutrikimai Dažnos	Bradikardija ^{1*}
Kraujagyslių sutrikimai Labai dažnos	Hipotenzija ^{2*}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažnos Nedažnos	Kvėpavimo slopinimas ^{3*} Žagsulys
Virškinimo trakto sutrikimai Dažnos Dažnos	Pykinimas Vėmimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Nedažnos Nedažnos	Šaltkrėtis Šalčio pojūtis

¹ Bradikardija apima šiuos nustatytus reiškinius: bradikardiją, sinusinę bradikardiją ir širdies ritmo sumažėjimą.

² Hipotenzija apima šiuos nustatytus reiškinius: hipotenziją, diastolinę hipotenziją, sumažėjusį kraujospūdį, sumažėjusį sistolinį ir diastolinį kraujospūdį.

³ Kvėpavimo slopinimas apima šiuos nustatytus reiškinius: hipoksiją, sulėtėjusį kvėpavimą, respiracinę acidozę, bradipnėją, dispnėją, sumažėjusią deguonies saturaciją, neįprastus kvėpavimo garsus, hipoapnėją, kvėpavimo slopinimą ir kvėpavimo sutrikimą.

* Žr. skyrių „Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, – hipotenzija, kvėpavimo slopinimas ir bradikardija – tai medicininės sąvokos, apimančios grupę reiškinių (žr. 1–3 išnašas po 2 lentelę); bent 1 proc. pacientų, kuriems buvo suleista remimazolamo, nustatytų reiškinių dažnumas nurodytas 3 lentelėje pagal jų sunkumo lygį.

3 lentelė. Kai kurios iš nustatytų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija Terminas, kuriuo apibūdintas nustatytas reiškinys	Lengva	Vidutinio sunkumo	Sunki
Bradikardija			
Bradikardija	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hipotenzija			
Hipotenzija	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolinė hipotenzija	8,7 %	0	0
Kvėpavimo slopinimas			
Hipoksija	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Sulėtėjęs kvėpavimas	1,5 %	0,4 %	0

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai ir (arba) pacientai, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės

Taikant procedūrinę sedaciją kontroliuojamų tyrimų metu, ≥ 65 metų pacientams reiškiniai, kuriuos apima terminai „hipotenzija“ ir „kvėpavimo slopinimas“, nustatyti dažniau, nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams (hipotenzija – atitinkamai 47 proc. ir 33,3 proc.; kvėpavimo slopinimas – 22,8 proc. ir 9 proc.). Pacientams, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės, hipotenzija ir kvėpavimo slopinimas taip pat pasireiškė dažniau, nei pacientams, kurių ASA-PS priskirta prie I–II klasės (hipotenzija – atitinkamai 43,6 proc. ir 35,6 proc.; kvėpavimo slopinimas – 17,6 proc. ir 11,8 proc.). Vyresnio amžiaus ir aukštesnės ASA-PS klasės pacientų grupėse bradikardija pasireiškė ne dažniau, nei kitose grupėse. Taip pat žr. 4.2 ir 4.4 skyrius.

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Kvėpavimo slopinimas (hipoksija ir (arba) sumažėjusi deguonies saturacija) nustatytas dviem iš 8 tiriamųjų, turėjusių vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, ir vienam iš 3 tiriamųjų, turėjusių sunkių kepenų veiklos sutrikimų, kurie dalyvavo specialiaame tyrime, skirtame įvertinti remimazolamo poveikį esant sutrikusiai kepenų veiklai. Taip pat žr. 4.2 skyrių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Manoma, kad remimazolamo perdozavimas pasireikštų ilgesniu farmakologiniu veikimu ir gali pasireikšti vienu arba keliais iš šių požymių ir simptomų: galvos svaigimu, sumišimu, mieguistumu, miglotu matymu arba nistagmu, ažitacija, silpnumu, hipotenzija, bradikardija, kvėpavimo slopinimu ir koma.

Perdozavimo gydymas

Reikėtų stebėti paciento gyvybinius rodiklius ir, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, taikyti atitinkamas pagalbines priemones, įskaitant kvėpavimo takų praeinamumo ir tinkamo ventiliavimo užtikrinimą bei tinkamos prieigos prie venos sistemos įvedimą. Visų pirma, pacientams gali tekti taikyti simptominį gydymą dėl poveikio širdies ir kvėpavimo sistemai arba centrinei nervų sistemai. Flumazenilas, specifinis benzodiazepinų receptorių antagonistas, skirtas visiškai arba iš dalies panaikinti sedacinį benzodiazepinų poveikį; jis gali būti vartojamas tais atvejais, kai patvirtinamas arba įtariamasis remimazolamo perdozavimas.

Flumazenilas skirtas naudoti tik kaip papildoma, o ne kaip pakaitinė priemonė tinkamai gydant benzodiazepinų perdozavimą. Flumazenilas neutralizuos tik benzodiazepinų sukeltą poveikį, bet neneutralizuos kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų, pvz., opioidų, poveikio. Tam tikrą laiką užbaigus gydymą reikėtų stebėti, ar pacientams, kuriems suleista flumazenilo, nepasireiškia pakartotinė sedacija, kvėpavimo slopinimas ar kiti liekamieji benzodiazepinų sukelti reiškiniai. Tačiau, kadangi flumazenilo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug toks pat, kaip remimazolamo, pakartotinės sedacijos rizika suleidus flumazenilo yra nedidelė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Psicholeptikai, hipnotikai ir sedatyvai; ATC kodas – N05CD14.

Veikimo mechanizmas

Remimazolamas yra itin trumpai veikiantis benzodiazepinų grupės sedatyvas. Remimazolamo poveikis CNS priklauso nuo į veną suleistos dozės ir nuo to, ar vartojami kiti vaistiniai preparatai. Remimazolamas stipriai jungiasi prie A tipo gama aminobutirinės rūgšties (toliau – GABA_A) receptorių benzodiazepinų jungimosi vietų, o jo karboksilinės rūgšties metabolitas (CNS7054) maždaug 300 kartų silpniau jungiasi prie šių receptorių. Nenustatyta aiškaus remimazolamo selektyvumo skirtingų potipių GABA_A receptoriams.

Farmakodinaminis poveikis

Pagrindinis farmakodinaminis remimazolamo poveikis yra sedacija. Sveikiems jauniems suaugusiesiems sedacija pasireiškia suleidus vieną 0,05–0,075 mg/kg boliusinę dozę, praėjus 1–2 min po injekcijos. Lengva ir vidutinė sedacija pasireiškia, kai vaisto koncentracija plazmoje siekia maždaug 0,2 µg/ml. Sąmonė prarandama suleidus 0,1 mg/kg (senyviems pacientams) arba 0,2 mg/kg (sveikiems jauniems suaugusiesiems), kai vaisto koncentracija plazmoje siekia maždaug 0,65 µg/ml. Sedacijos gylis, trukmė ir atsigavimo po jos laikas priklauso nuo vaisto dozės. Naudojant 0,075 mg/kg remimazolamo dozę, pacientai buvo visiškai budrūs po 10 minučių.

Po injekcijos remimazolamas gali sukelti anteretrogradinę amneziją, dėl kurios pacientai gali neatsiminti procedūros metu nutikusių įvykių. Remiantis 743 remimazolamu gydytų pacientų duomenimis, kurie, naudojant Braiso (*Brice*) klausimyną, buvo surinkti praėjus 10 minučių po to, kai pacientai tapo visiškai budrūs, ir praėjus vienai parai po procedūros, 76 proc. pacientai nieko neatsiminė apie procedūrą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remimazolamo veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du pagrindinius tyrimus CNS7056-006 ir CNS7056-008 su suaugusiais pacientais (18–95 metų amžiaus), kurių ASA-PS buvo priskirta prie I–III klasės ir kuriems buvo paskirta atlikti atitinkamai kolonoskopiją arba bronchoskopiją. Papildomi remimazolamo saugumo duomenys surinkti atliekant specialų saugumo ir veiksmingumo tyrimą CNS7056-015 su pacientais, kurių ASA-PS buvo priskirta prie III–IV klasės.

CNS7056-006 ir CNS7056-008 – tai du III fazės abipusiai akli, atsitiktinių imčių, preparatu su veikliąja medžiaga ir placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai, atlikti su suaugusiais pacientais, kuriems buvo atliekama atitinkamai kolonoskopija ir bronchoskopija. Visiems pacientams prieš procedūrą ir jos metu skausmui malšinti buvo leidžiamas fentanilis (50 arba 75 µg arba sumažinta dozė – senyviems ir (arba) silpnos sveikatos būklės pacientams, ir papildomos 25 µg dozės bent 5 min intervalu, pagal poreikį, bet neviršijant 200 µg). Atsitiktinės atrankos būdu pacientams buvo paskirtas remimazolamas, midazolamas, dozuojamas pagal JAV vietos lygmeniu patvirtintą dozavimo režimą, arba placebo, kaip gelbėjamąjį vaistą naudojant midazolamą, dozuojamą tyrėjo nuožiūra.

Remimazolamo ir placebo grupių tyrimas buvo abipusiai aklas, o midazolamo atšakos – atviras dėl skirtingų midazolamo dozavimo režimų. Po parengiamojo gydymo fentaniliu analgezijai užtikrinti, pacientams per vieną minutę suleista pirma 5,0 mg (2 ml) remimazolamo arba jį atitinkančio placebo dozė arba per 2 minutes suleista 1,75 mg midazolamo (arba 1,0 mg midazolamo – ≥ 60 metų, silpnos sveikatos būklės arba lėtine liga sergantiems pacientams). Remimazolamo ir placebo atšakose buvo galima bent 2 min intervalu suleisti papildomas 2,5 mg (1 ml) dozes, kol bus sukurta pakankama sedacija arba, esant būtinybei, siekiant palaikyti sedaciją. Midazolamo atšakoje buvo galima kas 2 minutes per 2 minutes suleisti papildomas 1,0 mg dozes (arba 0,5 mg – ≥ 60 metų, silpnos sveikatos būklės arba lėtine liga sergantiems pacientams), siekiant sukelti ir palaikyti pakankamą sedaciją.

4 lentelėje nurodytas suleistų papildomų remimazolamo, gelbėjamojo vaisto midazolamo ir fentanilio dozių skaičius ir visa suleista šių vaistų dozė.

4 lentelė. Atliekant III fazės intraveninio remimazolamo klinikinius tyrimus suleistų papildomų remimazolamo, gelbėjamojo vaisto midazolamo ir fentanilio dozių skaičius ir visa suleista šių vaistų dozė (saugumo duomenų rinkinys)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Parametras (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis)	Remimazolamas (N=296)	Midazolamas (N=102)	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) (N=60)	Remimazolamas (N=303)	Midazolamas (N=69)	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) (N=59)
Papildomų tiriamojo vaisto dozių skaičius	2,2 $\pm$ 1,6	3,0 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 2,0	2,8 $\pm$ 1,6	4,1 $\pm$ 0,8
Visa suleista tiriamojo vaisto dozė (mg)	10,5 $\pm$ 4,0	3,9 $\pm$ 1,4	0	11,5 $\pm$ 5,1	3,2 $\pm$ 1,5	0
Visa suleista gelbėjamojo vaisto midazolamo dozė (mg)	0,3 $\pm$ 2,1	3,2 $\pm$ 4,0	6,8 $\pm$ 4,2	1,3 $\pm$ 3,5	2,6 $\pm$ 3,0	5,9 $\pm$ 3,7
Visa suleista fentanilio dozė (μ g)	88,9 $\pm$ 21,7	106,9 $\pm$ 32,7	121,3 $\pm$ 34,4	81,9 $\pm$ 54,3	107,0 $\pm$ 60,6	119,9 $\pm$ 80

Saugumo duomenų rinkinys apima visus randomizuotus pacientus, kuriems buvo suleista bent kiek tiriamojo vaisto.

Pagrindinė vertinamoji baigtis, sėkmingai atlikta procedūra, buvo apibrėžta, kaip atitinkanti šiuos kriterijus:

- atlikta kolonoskopijos arba bronchoskopija procedūra IR
- nereikėjo suleisti gelbėjamojo sedatyvo IR
- nereikėjo suleisti daugiau kaip 5 tiriamojo vaisto dozių per nė vieną 15 min langą (midazolamo atveju – nereikėjo suleisti daugiau kaip 3 dozių per nė vieną 12 min langą).

Lyginant remimazolamą ir placebo, nustatyti statistiškai reikšmingai aukštesni sėkmingai atliktos procedūros rodikliai ($p < 0,0001$; 5 ir 6 lentelės). Remimazolamo ir midazolamo palyginimai buvo aprašomojo pobūdžio, reikšmingumo tyrimų neatlikta. Atliekant specialų saugumo ir veiksmingumo tyrimą CNS7056-015 su pacientams, kurių ASA-PS buvo priskirta prie III–IV klasės, nustatyti panašūs rezultatai: sėkmingai atliktos procedūros rodiklis naudojant remimazolamą buvo 27 iš 32 (84,4 proc.), o naudojant placebo – 0 proc.

5 lentelė. Sėkmingai atliktos procedūros rodikliai atliekant III fazės klinikinius tyrimus, kai intraveninis remimazolamas buvo naudojamas atliekant <30 min trukmės procedūras (numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų rinkinys)

Tyrimas	CNS7056-006			CNS7056-008		
Gydymo atšaka	Remimazolamas (N=297)	Midazolamas (N=100)	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) (N=58)	Remimazolamas (N=280)	Midazolamas (N=69)	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) (N=58)
Sėkmingai atlikta procedūra (N (%))	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Nesėkminga procedūra (N (%))	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Vartotas gelbėjamasis sedatyvas	9	63	55	38	37	53
Pernelyg daug dozių per nurodytą laiką (N)	17	55	42	10	10	10
Procedūra neužbaigta (N)	7	2	1	9	5	3

Numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizės rinkinys apima visus randomizuotus pacientus.

6 lentelė. Sėkmingai atliktos procedūros rodikliai atliekant III fazės klinikinius tyrimus, kai intraveninis remimazolamas buvo naudojamas atliekant ≥30 min trukmės procedūras (numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų rinkinys)

Tyrimas	CNS7056-006			CNS7056-008		
Gydymo atšaka	Remimazolamas (N=1)	Midazolamas (N=3)	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) (N=2)	Remimazolamas (N=30)	Midazolamas (N=4)	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) (N=5)
Sėkmingai atlikta procedūra (N (%))	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Nesėkminga procedūra (N (%))	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Vartotas gelbėjamasis sedatyvas	1	3	2	11	2	4
Pernelyg daug dozių per nurodytą laiką (N)	1	1	2	4	0	0
Procedūra neužbaigta (N)	0	0	0	0	0	0

Numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizės rinkinys apima visus randomizuotus pacientus.

Laiko iki procedūros pradžios ir atsigavimo ypatumai naudojant remimazolamą buvo vertinami pagal antrines vertinamąsias baigtis – laiką iki reiškinio, kurios buvo vertinamos atliekant du III fazės tyrimus CNS7056-006 ir CNS7056-008. Remimazolamo grupėje laikas iki procedūros pradžios buvo trumpesnis ($p<0,01$) nei placebo (gelbėjamasis vaistas – midazolamas) grupėje (7 lentelė). Laikas iki atsigavimo nurodytas pagal procedūros trukmę (8 ir 9 lentelės).

7 lentelė. Laikas iki procedūros pradžios atliekant III fazės klinikinius tyrimus su intraveniniu remimazolamu (numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų rinkinys)

Tyrimas	CNS7056-006			CNS7056-008		
Gydymo atšaka	Remimazolamas	Midazolamas	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas)	Remimazolamas	Midazolamas	Placebas (gelbėjamasis vaistas – midazolamas)
I analizę įtrauktų pacientų skaičius	296	102	60	300	68	60
Mediana (95 proc. PI)	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, (16,0, 17,5)
Min, max	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizės rinkinys apima visus randomizuotus pacientus.

8 lentelė. Laikas iki atsigavimo atliekant III fazės klinikinius tyrimus, kai intraveninis remimazolas buvo naudojamas atliekant <30 min trukmės procedūras (numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų rinkinys)

Tyrimas	CNS7056-006			CNS7056-008		
Gydymo atšaka	Remimazolas	Midazolamas	Placebas (gelbėjamas vaistas – midazolamas)	Remimazolas	Midazolamas	Placebas (gelbėjamas vaistas – midazolamas)
Laikas nuo paskutinės dozės suteikimo iki visiškai budrumo atgavimo ¹ (minutėmis)						
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	284	97	57	268	63	54
Mediana (95 proc. PI)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29, (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
Laikas nuo paskutinės dozės suteikimo iki momento, kai pacientą jau buvo galima išrašyti ² (minutėmis)						
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	294	98	58	260	62	53
Mediana (95 proc. PI)	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
Laikas nuo paskutinės dozės suteikimo iki sugrįžimo prie įprastos veiklos ³ (valandomis)						
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	292	95	54	230	56	46
Mediana (95 proc. PI)	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

Pastaba¹. Visiškas budrumas konstatuojamas, kai pirmą iš trijų kartų iš eilės po paskutinės tiriamojo arba gelbėjamojo vaisto injekcijos pradžios pagal modifikuoto stebėtojo atliekamo budrumo ir sedacijos vertinimo skalę (angl. *Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*) paciento būklė įvertinama 5 balais.

Pastaba². Laikas iki momento, kai pacientą jau buvo galima išrašyti, nustatytas atliekant ėjimo testą.

Pastaba³. Sugrįžimo prie įprastos veiklos data ir laikas subjektyviai paciento požiūriu buvo užfiksuoti tyrimo slaugytojui 4-ą dieną (+3/-1 diena) po procedūros telefonu susisiekus su pacientu.

Numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizės rinkinys apima visus randomizuotus pacientus.

9 lentelė. Laikas iki atsigavimo atliekant III fazės klinikinius tyrimus, kai intraveninis remimazolamas buvo naudojamas atliekant ≥ 30 min trukmės procedūras (numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų rinkinys)

Tyrimas	CNS7056-006			CNS7056-008		
Gydymo atšaka	Remimazolamas	Midazolamas	Placebas (gelbėjamas is vaistas – midazolamas)	Remimazolamas	Midazolamas	Placebas (gelbėjamas is vaistas – midazolamas)
Laikas nuo paskutinės dozės suleidimo iki visiško budrumo atgavimo ¹ (minutėmis)						
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	1	3	2	30	4	5
Mediana (95 proc. PI)	6,0 (NT)	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
Laikas nuo paskutinės dozės suleidimo iki momento, kai pacientą jau buvo galima išrašyti ² (minutėmis)						
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	1	3	2	29	4	5
Mediana (95 proc. PI)	58,0 (NT)	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
Laikas nuo paskutinės dozės suleidimo iki sugrįžimo prie įprastos veiklos ³ (valandomis)						
Į analizę įtrauktų pacientų skaičius	1	3	2	19	4	3
Mediana (95 proc. PI)	3,3 (NT)	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

Pastaba¹. Visiškas budrumas konstatuojamas, kai pirmą iš trijų kartų iš eilės po paskutinės tiriamojo arba gelbėjamojo vaisto injekcijos pradžios pagal modifikuoto stebėtojo atliekamo budrumo ir sedacijos vertinimo skalę (angl. *Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale*) paciento būklė įvertinama 5 balais.

Pastaba². Laikas iki momento, kai pacientą jau buvo galima išrašyti, nustatytas atliekant ėjimo testą.

Pastaba³. Sugrįžimo prie įprastos veiklos data ir laikas subjektyviu paciento požiūriu buvo užfiksuoti tyrimo slaugytojai 4-ą dieną (+3/-1 diena) po procedūros telefonu susisiekus su pacientu.

Numatytų gydyti (ITT) pacientų duomenų analizės rinkinys apima visus randomizuotus pacientus.

NT – netaikytina

Klinikinis saugumas

Atliekant mažesnės nei 30 min trukmės procedūras, gydymo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai remimazolamo, midazolamo ir placebo grupėse nustatyti atitinkamai 80,9 proc., 90,8 proc. ir 82,3 proc. pacientų. Atliekant 30 min ar ilgesnės trukmės procedūras, gydymo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai remimazolamo grupėje nustatyti 87,1 proc. pacientų, o midazolamo ir placebo grupėse – 100 proc. pacientų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Byfavo poveikio siekiant sukelti sedaciją tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Remimazolamas leidžiamas į veną.

Pasiskirstymas

Remimazolamo vidutinė pasiskirstymo pusėjimo trukmė ($t_{1/2\alpha}$) buvo nuo 0,5 iki 2 min. Jo pasiskirstymo tūris (V_z) yra 0,9 l/kg. Remimazolamas ir jo pagrindinis metabolitas (CNS7054) vidutiniškai stipriai (~90 proc.) jungiasi prie plazmos baltymų, daugiausia – prie albumino.

Biotransformacija

Remimazolamas yra esterių grupės vaistas, kurį fermentas CES-1, kurio daugiausia yra kepenyse, greitai paverčia į farmakologiškai neaktyvų karboksilinės rūgšties metabolitą (CNS7054). Metabolizuojamas remimazolamas daugiausia virsta į CNS7054, kuris tada toliau metabolizuojamas mažesne apimtimi, vykstant hidroksilinimui ir gliukurodinacijai. Virsmą į CNS7054 lemia kepenyse esančios karboksilesterazės (daugiausia 1A tipo); citochromo P450 fermentai tam neturi reikšmingos įtakos.

In vitro tyrimų duomenimis, nei remimazolamas, nei CNS7054 neslopina citochromo P450 izofermentų CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 ir CYP2C8. Indukcinio poveikio pagrindiniams indukuojamiems P450 izofermentams 1A2, 2B6, ir 3A4 žmogaus organizme nenustatyta. Atlikus *in vitro* tyrimus, kliniškai reikšmingos CES inhibitorių ir substratų įtakos remimazolamo metabolizmui nenustatyta. Nustatyta, kad remimazolamas nėra svarbus žmogaus vaistų nešiklių (OATP1B1, OATP1B3, BCRP ir MDR1 (=P-glikoproteino)) substratas. Tas pats pasakytina apie CNS7054, kuris tirtas dėl poveikio MRP2-4. Priešingai, nustatyta, kad CNS7054 yra MDR1 ir BCRP substratas. Remimazolamas ir CNS7054 neslopina žmogaus vaistų nešiklių OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ir MDR1 arba toks slopinamasis poveikis jiems yra nereikšmingas.

Eliminacija

Vidutinis remimazolamo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2\beta}$) – 7–11 min. Klirensas didelis (68 ± 12 l/h) ir nesusijęs su kūno svoriu. Iš sveikų tiriamųjų organizmo per 24 val. CNS7054 forma išsiskiria ne mažiau kaip 80 proc. remimazolamo dozės. Šlapime randami tik pėdsakai (<0,1 proc.) nepakitusio remimazolamo.

Tiesinis pobūdis

Atlikus remimazolamo dozės santykio su didžiausia remimazolamo koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) ir bendra ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) tyrimus su savanoriais, kuriems buvo suleista 0,01–0,5 mg/kg dozė, nustatytas vaisto dozei proporcingas ryšys.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reikšmingo amžiaus poveikio procedūrinės sedacijos tikslais naudojamo remimazolamo farmakokinetikai nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Atlikus tyrimus su pacientais, kurių inkstų veikla sutrikusi, įskaitant pacientus, sergančius lengvos formos arba galutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui nebūtina dializė (įskaitant pacientus, kurių GFG yra <15 ml/min), remimazolamo farmakokinetikos pokyčių nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Esant sunkiems kepenų veiklos sutrikimams, vaisto klirensas buvo mažesnis, todėl atsigavimas po sedacijos užtruko ilgiau (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, vienos ir kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toliau aprašyta nepageidaujama reakcija nustatyta atliekant ne klinikinius tyrimus, o tyrimus su gyvūnais, kuriems į veną sulašinto tirpalo koncentracija buvo panaši į naudojamą klinikinėje praktikoje:

pirminiai pažeidimai dėl mechaninio kraujagyslės sienelės sudirginimo duriant adata gali būti sunkesni, kai remimazolamo koncentracija viršija 1–2 mg/ml (atliekant infuziją) arba viršija 5 mg/ml (suleidžiant boliusinę dozę).

Reprodukcija ir vystymasis

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais, kurie buvo atlikti naudojant didžiausią toleruojamą dozę, poveikio patinų ir patelių vaisingumui ir reprodukcinės sistemos veiklos parametrams nenustatyta. Atliekant toksinio poveikio žiurkių ir triušių embrionams tyrimus, naudojant net didžiausias dozes, kurios sukėlė toksinį poveikį motininėms patelėms, nustatytas tik nereikšmingas toksinis poveikis embrionams (sumažėjęs vaisiaus svoris ir šiek tiek padidėjęs ankstyvos ir totalinės vaisiaus rezorbcijos atvejų skaičius). Remimazolamas ir jo pagrindinis metabolitas išsiskiria į žiurkių ir triušių patelių pieną. Neaktyvaus pagrindinio metabolito CNS7054 rasta žinduolių triušiukų plazmoje, tačiau nežinoma, ar remimazolamas su pienu patenka į žindomų palikuonių organizmą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis dekstranas 40

Laktozė monohidratas

Vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH koreguoti)

Natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti).

6.2 Nesuderinamumas

Dėl Byfavo ir kartu vartojamų tirpalų nesuderinamumo galimas nusėdimas / susidrumstimas, dėl kurių gali užsikimšti kraujagyslės prieigos vieta. Byfavo nesuderinamas su Ringerio laktato tirpalu (dar vadinamu sudėtinio natrio laktato infuziniu tirpalu arba Hartmano tirpalu), Ringerio acetato tirpalu ir Ringerio bikarbonato (vandenilio karbonato) infuziniu tirpalu ir kitais šarminiais tirpalais, nes preparato tirpumas esant 4 ir aukštesniam pH yra mažas.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba per tą pačią infuzijos sistemą vartoti kartu su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai

Paruošto vartoti vaistinio preparato stabilumas

Įrodyta, kad paruoštas tirpalas, laikomas 20 °C –25 °C temperatūroje, chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas preparatas turi būti suvartotas nedelsiant, nebent atidarymo / ištirpinimo / atskiedimo būdas toks, kad nelieta užteršimo mikrobais rizikos. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 tipo stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu ir sandarinamuoju aliumininio gaubteliu su nuplėšiamu mėlynu polipropileno dangteliu.

Pakuotės dydis – 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojimo instrukcija

Prieš vartojant, Byfavo turi būti paruoštas aseptinėmis sąlygomis.

Byfavo miltelius reikėtų ištirpinti į flakoną suleidžiant 8,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo. Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas ir iš esmės be matomų kietųjų dalelių; remimazolamo koncentracija jame siekia 2,5 mg/ml. Jeigu tirpale matomos kietosios dalelės arba pakitusi jo spalva, tokį tirpalą reikia išmesti. Byfavo skirtas vartoti tik vienam kartui. Įprastomis sąlygomis, atidarius flakoną, jo turinį reikėtų nedelsiant suvartoti (žr. 6.3 skyrių). Vaistinio preparato suleidimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

Vartojimas kartu su kitais skysčiais

Nustatyta, kad Byfavo, kurio milteliai ištirpinti vartojant natrio chlorido (0,9proc.) tirpalą, yra suderinamas su:

gliukozės 5 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu,
gliukozės 20 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu,
natrio chlorido 0,45 proc. (masės pagal tūrį) ir gliukozės 5 proc. (masės pagal tūrį) infuziniu tirpalu,
natrio chlorido 0,9 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu,
Ringerio tirpalu (8,6 g/l natrio chlorido, 0,3 g/l kalio chlorido, 0,33 g/l kalcio chlorido dihidrato).

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija
Tel. +800 4453 4453
E. paštas info@paion.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1505/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. kovo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Byfavo 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra remimazolamo besilato kiekis, atitinkantis 50 mg remimazolamo.

Ištirpinus miltelius, kiekviename koncentrato mililitre yra 5 mg remimazolamo. Norint pasiekti galutinę 1–2 mg/ml koncentraciją, preparatą reikia atskiesti.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 198 mg injekcinio dekstrano 40.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Balti arba beveik balti milteliai.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1 Terapinės indikacijos

Remimazolamas 50 mg skirtas suaugusiųjų bendrosios nejautos intraveninei indukcijai ir palaikymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Remimazolamas gali būti skiriamas tik ligoninėse arba tinkamą įrangą turinčiuose dienos stacionaro skyriuose, anesteziologo kvalifikaciją turinčių gydytojų.

Turi būti nuolat stebimos kraujotakos ir kvėpavimo funkcijos (pvz., elektrokardiograma (EKG), pulso oksimetrija) ir visuomet parengtos paciento kvėpavimo takų palaikymo, dirbtinio kvėpavimo ir kitos gaivinimo priemonės (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Byfavo dozė turi būti individualiai parinkta, atsižvelgiant į paciento atsaką ir premedikacijai vartojamus vaistinius preparatus.

Kartu su Byfavo paprastai skiriami papildomi opioidiniai analgetiniai preparatai.

Nejautos sukėlimas

Remimazolamo infuzijos greitis turėtų būti nustatytas ties 6 mg/min. ir matuojamas pagal paciento atsaką iki klinikiniai požymiai rodo nejautos pradžią ir, jeigu reikia, gali būti didinamas iki didžiausio 12 mg/min. greičio.

Daugeliui suaugusių pacientų greičiausiai reikės 10–40 mg Byfavo dozės.

Nejautos palaikymas

Nejautra palaikoma leidžiant remimazolamą nepertraukiama infuzija.

Rekomenduojama pradinė nejautos palaikymo dozė yra 1 mg/min. remimazolamo; intervalas yra 0,1–2,5 mg/min., remiantis tinkamos nejautos palaikymo klinikiniu vertinimu.

Nejautrai palaikyti vykdant infuziją, pagal klinikinius reikalavimus gali būti skiriami papildomi 6 mg boliusai per vieną minutę. Per 60 min. laikotarpį gali būti skiriami ne daugiau kaip trys (3) boliusai ne trumpesniais kaip 5 min. intervalais.

Operacijai baigiantis (pvz., likus 15 min. iki jos pabaigos) remimazolamo dozė gali būti palaipsniui mažinama, kad būtų paspartintas greitas atsigavimas po nejautos poveikio.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai, pacientai, kurių fizinė būklė pagal Amerikos anesteziologų draugijos klasifikaciją (angl. American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS) priskirta prie III–IV klasės, ir <50 kg sveriantys pacientai

Senyvi pacientai ir pacientai, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės, gali būti jautresni anestetikų poveikiui. Priimant sprendimą dėl individualizuoto dozės koregavimo ≥ 65 metų pacientams ir (arba) pacientams, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės, ypač jeigu jų kūno svoris itin mažas (<50 kg), itin svarbu, prieš suleidžiant remimazolamą, atidžiai įvertinti bendrą šių pacientų būklę (žr. 4.4 skyrių). Pradinę dozę reikėtų parinkti iš žemesnės intervalo ribos.

Sutrikusi inkstų veikla

Esant bet kokio laipsnio inkstų veiklos sutrikimams (įskaitant pacientus, kurių glomerulų filtracijos greitis (GFG) <15 ml/min), dozės nebūtina koreguoti.

Sutrikusi kepenų veikla

Daugiausia remimazolamą metabolizuojančio fermento (karboksilesterazės-1 (CES-1)) yra kepenyse, ir kuo sunkesni kepenų veiklos sutrikimai, tuo remimazolamo klirensas yra mažesnis (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, turintiems lengvų (5 ir 6 balai pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba vidutinio sunkumo (7–9 balai pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimų, koreguoti dozės nerekomenduojama. Pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (10–15 balų pagal *Child-Pugh* klasifikaciją; tik 3 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų duomenys), gali pasireikšti stipresnis ir ilgiau išliekantis klinikinis poveikis, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Koreguoti dozės nebūtina, bet reikėtų sutelkti dėmesį į dozių titravimo laiką, ir šiems pacientams reikėtų atsargiai titruoti remimazolamo dozę, kol bus pasiektas reikiamas poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Remimazolamo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Kitos populiacijos

Remimazolamo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems atliekama intrakranijinė chirurginė operacija, ir pacientams turintiems kognityvinių sutrikimų, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Remimazolamas skirtas leisti į veną. Prieš vartojant, remimazolamo miltelius reikia ištirpinti ir atskiesti 9 mg/ml natrio chlorido (0,9 proc.) injekciniame tirpale.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant bei vartojimo su kitais skysčiais instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems benzodiazepinams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nestabili generalizuota miastenija (*myasthenia gravis*).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos

Gauta pranešimų apie širdies ir kvėpavimo sistemos nepageidaujamas reakcijas, nustatytas vartojant remimazolamą, įskaitant kvėpavimo slopinimą, bradikardiją ir hipotenziją. Suleidus remimazolamo, gali laikinai (10–20 dūžių per minutę) padidėti širdies ritmas; tokia nepageidaujama reakcija gali prasidėti praėjus vos 30 sekundžių nuo injekcijos pradžios. Toks širdies ritmo padidėjimas sutampa su kraujospūdžio sumažėjimu ir gali iškraipyti QT intervalo koregavimą pagal širdies ritmą, dėl to per pirmas kelias minutes po vaisto suleidimo QTcF intervalas gali būti šiek tiek pailgėjęs.

Ypatingą dėmesį reikia skirti senyviems pacientams (≥ 65 metų), pacientams, kurių sutrikęs kvėpavimas ir (arba) širdies veikla, ir pacientams, kurių bendra sveikatos būklė yra prastesnė (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su opioidais

Kartu su opioidais vartojamas remimazolamas gali sukelti kvėpavimo slopinimą, komą ir mirtį. Gydamas pacientus, ilgesnį laiką vartojančius opioidus, rekomenduojama imtis atitinkamų atsargumo priemonių; reikėtų susilaikyti nuo prielaidos, kad šis poveikis jiems bus silpnesnis (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su alkoholiu / centrinės nervų sistemos (CNS) depresantais

Reikėtų vengti remimazolamą vartoti kartu su alkoholiu ir (arba) CNS depresantais. Alkoholio reikėtų vengti 24 valandas iki remimazolamo injekcijos. Remimazolamą vartojant kartu su alkoholiu arba CNS depresantais, gali padidėti remimazolamo klinikinis poveikis ir, be kita ko, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas (žr. 4.5 skyrių).

Ilgalaikis CNS depresantų vartojimas

Pacientams, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas benzodiazepiniais (pvz., dėl nemigos arba nerimo sutrikimų), gali išsivystyti pripratimas prie sedacinio ar migdomojo remimazolamo poveikio. Todėl pageidaujamo lygio nejautrai sukelti gali reikėti didesnės bendros remimazolamo dozės. Panašų poveikį galima stebėti ir vartojant kitus CNS depresantus. Rekomenduojama laikytis 4.2 skyriuje nurodyto titravimo režimo ir vaisto dozę titruoti į viršų atsižvelgiant į paciento atsaką, kol bus pasiektas pageidaujamas nejautros gylis (žr. 4.5 skyrių).

Stebėjimas

Remimazolamą gali suleisti tik taikyti nejautrą apmokyti sveikatos priežiūros specialistai, aplinkoje, kurioje yra visa kvėpavimo ir širdies kraujagyslių sistemos veiklos stebėjimui ir palaikymui būtina įranga. Injekciją atliekantys darbuotojai turi būti gerai išmokyti atpažinti ir suvaldyti numatomas nepageidaujamas reakcijas, įskaitant paciento gaivinimą stimuliuojant kvėpavimo sistemą ir širdį (žr. 4.2 skyrių). Taip pat gydytojas turėtų žinoti, per kiek laiko paprastai praeidavo remimazolamo ir tuo pat metu vartotų opioidų poveikis atliekant klinikinius tyrimus (žr. 5.1 skyrių), ir turėti omenyje, kad kiekvienu atveju šis poveikis gali skirtis. Pacientus reikėtų atidžiai stebėti, kol sveikatos priežiūros specialistas nuspręs, kad jie yra pakankamai atsigavę.

Amnezija

Remimazolamas gali sukelti anteretrogradinę amneziją. Užsitęsusi amnezija gali sukelti problemų ambulatoriniams pacientams, kuriuos buvo numatyta išrašyti iš ligoninės po intervencijos. Po remimazolamo injekcijų gydytojas turėtų įvertinti pacientų būklę ir išrašyti juos iš ligoninės, tik pateikęs atitinkamas rekomendacijas bei suteikęs reikiamą pagalbą.

Sutrikusi kepenų veikla

Dėl sumažėjusio klirenso sunkių kepenų veiklos sutrikimų turintiems pacientams gali pasireikšti stipresnis ir ilgiau išliekantis vaistinio preparato poveikis (žr. 5.2 skyrių). Šie pacientai gali būti jautresni kvėpavimo slopinimui (žr. 4.8 skyrių).

Myasthenia gravis

Ypatingų atsargumo priemonių reikėtų imtis remimazolamą švirkščiant pacientams, kuriems diagnozuota *myasthenia gravis* (žr. 4.3 skyrių).

Piktnaudžiavimas vaistais ir fizinė priklausomybė nuo vaistų

Remimazolamas gali paskatinti piktnaudžiavimą vaistais ir priklausomybės nuo jų atsiradimą. Į tai reikėtų atsižvelgti, kai remimazolamas skiriamas arba jo injekcijos atliekamos nerimaujant dėl didesnės netinkamo vaisto vartojimo arba piktnaudžiavimo juo rizikos.

Delyras

Remiantis paskelbtais įvairių tyrimų su raminaisiais arba nejautrą sukeliančiais preparatais, naudojamais chirurgijai arba intensyvios priežiūros skyriuose giliajai sedacijai, rezultatais, pooperacinio delyro ir susijusių neuropsichiatrinų reiškinių pasitaiko nuo 4 % iki 53,3 % atvejų. Rizikos veiksniai, be kita ko, gali būti senyvas amžius, esami kognityviniai sutrikimai, nejautos arba sedacijos trukmė ir gylis, didesnės ilgalaikio poveikio benzodiazepinų dozės, metabolizmo sutrikimai, tokie kaip diabetas, elektrolitų sutrikimai, hipoksija, hiperkapnija, hipotenzija ir infekcijos. Nors neaišku, ar remimazolamas gali pats sukelti pooperacinio delyro riziką ar tik prisideda prie jos, reikia skirti mažiausią veiksmingą dozę. Jeigu pasireiškia pooperacinis delyras, be tinkamo paties delyro gydymo, reikia tinkamai šalinti bet kokius galimai susijusius rizikos veiksnius. Pacientai gali būti išleisti tik visiškai atgavę sąmoningumą, kad neliktų, pvz., nelaimingų atsitikimų, rizikos.

Paradoksinės reakcijos

Vartojant benzodiazepinus fiksuotos tokios paradoksinės reakcijos kaip sujaudinimas, nevalingi judesiai (įskaitant toninius ar kloninius traukulius ir raumenų drebulį), hiperaktyvumas, priešiškus, įniršio reakcija, agresyvumas, paroksizminis jaudulys ir užsipuolimas. Šios reakcijos labiau tikėtinos vyresnio amžiaus pacientams, vartojant dideles dozes ir (arba) kai injekcija sušvirkščinama staigiai.

Užsitęsęs vaistinio preparato poveikis

Kai kuriems pacientams po operacijos, pabaigus remimazolamo vartojimą, stebėtas ilgesnis remimazolamo poveikis (sedacija, pailgėjęs laikas iki orientavimosi atgavimo). Tai dažniau nutikdavo vyresnio amžiaus (>65 metų) pacientams, priskirtiems ASA III-IV klasei ir paskutinę nejautos valandą remimazolamo dozes gavusiems didesniu greičiu (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Kiekviename šio vaistinio preparato 50 mg flakone yra 198 mg injekcinio dekstrano 40. Kai kuriems pacientams dekstranai gali sukelti anafilaksines arba anafilaktoidines reakcijas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė vaistų sąveika

Remimazolamą metabolizuoja 1A tipo CES. *In vivo* vaistų sąveikos tyrimų neatlikta. *In vitro* tyrimų duomenys apibendrinti 5.2 skyriuje.

Farmakodinaminė vaistų sąveika

Stipresnė sedacija vartojant CNS depresantus ir opioidus

Remimazolamą vartojant kartu su opioidais ir CNS depresantais, įskaitant alkoholį, pacientui veikusiai pasireišk stipresnė sedacija ir širdies ir kvėpavimo sistemos slopinimas. Tokių poveikį gali sukelti kartu remimazolamu vartojami opiatų dariniai (vartojami kaip nuskausminamieji, kosulį slopinantys vaistai arba pakaitiniai vaistai), antipsichoziniai vaistai, kiti benzodiazepinai (vartojami kaip anksiolitikai ar hipnotikai), barbituratai, propofolis, ketaminas, etomidatas, sedaciniai antidepresantai, ne nauji H1 antihistaminai ir centrinę nervų sistemą veikiantys vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos.

Kartu su opioidais vartojamas remimazolamas gali sukelti stiprią sedaciją ir kvėpavimo slopinimą. Reikėtų stebėti, ar pacientams nepasireiškia kvėpavimo slopinimas, taip pat jiems sukeltos sedacijos ar neįsijautusios gylių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

24 valandas iki remimazolamo injekcijų reikėtų vengti alkoholio, nes jis gali labai sustiprinti remimazolamo sedacinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie remimazolamo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (mažiau nei 300 nėštumo baigčių).

Atliekant tyrimus su gyvūnais, tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei sistemai nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo sumetimais nėštumo metu Byfavo geriau nevartoti.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar remimazolamas arba jo pagrindinis metabolitas (CNS7054) išsiskiria į motinos pieną. Remiantis turimais toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, remimazolamas ir CNS7054 išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti, todėl remimazolamo geriau nevartoti žindančioms moterims. Jeigu remimazolamo injekcija yra būtina, rekomenduojama 24 val. po injekcijos pabaigos nežindyti.

Vaisingumas

Su žmonėmis atliktų tyrimų duomenų apie remimazolamo poveikį vaisingumui nėra. Atlikus tyrimus su gyvūnais, gydymo remimazolamu poveikio poravimuisi ir vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remimazolamas stipriai veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Prieš suleidžiant remimazolamo, reikėtų įspėti pacientą, kad jam negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, kol jis visiškai neatsigaus. Gydytojas turėtų nuspręsti, kada pacientas gali grįžti į namus arba prie įprastos veiklos. Po išrašymo į namus grįžtančiam pacientui rekomenduojama pateikti atitinkamas rekomendacijas ir suteikti reikiamą pagalbą (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškia pacientams į veną suleidus remimazolamo bendrajai nejautrai sukelti, yra hipotenzija (51 proc.), pykinimas (22,1 proc.), vėmimas (15,2 proc.) ir bradikardija (12,8 proc.). Siekiant kontroliuoti hipotenzijos ir bradikardijos pasireišimą klinikinėje praktikoje, būtina imtis atitinkamų atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį nurodytos su į veną suleistu remimazolamu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos taikant bendrąją nejautrą kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka. Pagal dažnumą nepageidaujamos reakcijos suskirstytos taip: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Lentelės forma pateikiamas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Imuninės sistemos sutrikimai Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija
Psichikos sutrikimai Dažnos	Sužadindimas
Nervų sistemos sutrikimai Dažnos	Galvos skausmas Galvos svaigimas
Širdies veiklos sutrikimai Labai dažnos	Bradikardija ^{1*}
Kraujagyslių sutrikimai Labai dažnos	Hipotenzija ^{2*}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažnos Nedažnos	Kvėpavimo slopinimas ^{3*} Žagsulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažnos Labai dažnos Nedažnos	Pykinimas Vėmimas Glosoptozė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Dažnos Dažnos Nedažnos	Šaltkrėtis Užsitęsęs vaistinio preparato poveikis ^{4*} Hipotermija

¹ Bradikardija apima šiuos nustatytus reiškinius: bradikardiją, sinusinę bradikardiją ir širdies ritmo sumažėjimą.

² Hipotenzija apima šiuos nustatytus reiškinius: hipotenziją, procedūrinę hipotenziją, poprocedūrinę hipotenziją, sumažėjusį kraujospūdį, sumažėjusį vidutinį arterinį sistolinį, ortostatinę hipotenziją ir ortostatinį netoleravimą.

³ Kvėpavimo slopinimas apima šiuos nustatytus reiškinius: hipoksiją, sulėtėjusį kvėpavimą, dispneją, sumažėjusią deguonies saturaciją, hipoapnėją, kvėpavimo slopinimą ir kvėpavimo sutrikimą.

⁴ Užsitęsęs vaistinio preparato poveikis apima šiuos nustatytus reiškinius: užsitęsusį atsigavimą po nejautos, mieguistumą ir užsitęsusį terapinį vaistinio preparato poveikį.

* Žr. kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašą.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašas

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, – hipotenzija, kvėpavimo slopinimas ir bradikardija – tai medicininės sąvokos, apimančios grupę reiškinių (žr. 1–3 išnašas po 1 lentelę); bent 1 proc.

pacientų, kuriems buvo suleista remimazolamo, nustatytų reiškinių dažnumas nurodytas 2 lentelėje pagal jų sunkumo lygį.

2 lentelė. Kai kurios iš nustatytų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija Pranešto reiškinių terminas	Nežymūs	Vidutiniai	Sunkūs
Bradikardija			
Bradikardija	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis	1,2 %	0,6 %	0 %
Hipotenzija			
Sumažėjęs kraujospūdis	18 %	2,1 %	0 %
Hipotenzija	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Sumažėjęs vidutinis arterinis kraujospūdis	3 %	0,1 %	0 %
Procedūrinė hipotenzija	2,5 %	0,6 %	0 %
Kvėpavimo slopinimas			
Sumažėjęs prisotinimas deguonimi	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hipoksija	3 %	0,3 %	0 %

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai ir (arba) pacientai, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės

Širdies ir kvėpavimo sistemos reiškiniai

Taikant bendrąją nejautrą kontroliuojamų tyrimų metu, ≥ 65 metų pacientams reiškiniai, kuriuos apima terminai „hipotenzija“, „kvėpavimo slopinimas“ ir „bradikardija“, nustatyti dažniau, nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams (hipotenzija – atitinkamai 64,2 proc. ir 35,4 proc.; kvėpavimo slopinimas – 11,6 proc. ir 5,8 proc.; bradikardija – 19,0 proc. ir 4,5 proc.). Pacientams, kurių ASA-PS priskirta prie III–IV klasės, hipotenzija, kvėpavimo slopinimas ir bradikardija taip pat pasireiškė dažniau, nei pacientams, kurių ASA-PS priskirta prie I–II klasės (hipotenzija – atitinkamai 70,2 proc. ir 32,6 proc.; kvėpavimo slopinimas – 15,7 proc. ir 2,4 proc.; bradikardija – 18,1 proc. ir 6,9 proc.) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Užsitęsusi sedacija

Kontroliuojamuose bendrosios nejautos tyrimuose ≥ 65 metų amžiaus pacientai dažniau patirdavo reiškinių, priskiriamų užsitęsusio vaistinio preparato poveikio grupei, nei jaunesni kaip 65 metų pacientai (11 proc. plg. su 2,3 proc.). Pacientams, priskirtiems ASA-PS III-IV klasei, taip pat dažniau pasitaikydavo užsitęsusio vaistinio preparato poveikio atvejų, nei pacientams, priskirtiems ASA-PS I-II klasei (12,7 proc. plg. su 1,2 proc.) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų veikla sutrikusi

Kvėpavimo slopinimas (hipoksija ir (arba) sumažėjusi deguonies saturacija) nustatytas dviem iš 8 tiriamųjų, turėjusių vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų, ir vienam iš 3 tiriamųjų, turėjusių sunkių kepenų veiklos sutrikimų, kurie dalyvavo specialiame klinikiniam tyrimo, skirtame įvertinti remimazolamo poveikį esant sutrikusiai kepenų veiklai (žr. 4.2 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Manoma, kad remimazolamo perdozavimas pasireikštų ilgesniu farmakologiniu veikimu ir gali pasireikšti vienu arba keliais iš šių požymių: hipotenzija, bradikardija ir kvėpavimo slopinimu.

Perdozavimo gydymas

Reikėtų stebėti paciento gyvybinius rodiklius ir, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, taikyti atitinkamas pagalbines priemones, įskaitant kvėpavimo takų praeinamumo ir tinkamo ventiliavimo užtikrinimą bei tinkamos prieigos prie venos sistemos įvedimą. Visų pirma, pacientams gali tekti taikyti simptominių gydymą dėl poveikio širdies ir kvėpavimo sistemai arba centrinei nervų sistemai. Flumazenilas, specifinis benzodiazepinų receptorių antagonistas, skirtas visiškai arba iš dalies panaikinti sedacinių benzodiazepinų poveikį; jis gali būti vartojamas tais atvejais, kai patvirtinamas arba įtariamas remimazolamo perdozavimas.

Flumazenilas skirtas naudoti tik kaip papildoma, o ne kaip pakaitinė priemonė tinkamai gydant benzodiazepinų perdozavimą. Flumazenilas neutralizuos tik benzodiazepinų sukeltą poveikį, bet neneutralizuos kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų, pvz., opioidų, poveikio.

Tam tikrą laiką užbaigus gydymą reikėtų stebėti, ar pacientams, kuriems suleista flumazenilo, nepasireiškia pakartotinė sedacija, kvėpavimo slopinimas ar kiti liekamieji benzodiazepinų sukelti reiškiniai. Tačiau, kadangi flumazenilo pusinės eliminacijos laikas yra maždaug toks pat, kaip remimazolamo, pakartotinės sedacijos rizika suleidus flumazenilo yra nedidelė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Psicholeptikai, hipnotikai ir sedatyvai; ATC kodas – N05CD14.

Veikimo mechanizmas

Remimazolamas yra itin trumpai veikiantis benzodiazepinų grupės sedatyvas / hipnotikas. Remimazolamo poveikis CNS priklauso nuo į veną suleistos dozės ir nuo to, ar vartojami kiti vaistiniai preparatai. Remimazolamas stipriai jungiasi prie A tipo gama aminobutirinės rūgšties (toliau – GABA_A) receptorių benzodiazepinų jungimosi vietų, o jo karboksilinės rūgšties metabolitas (CNS7054) maždaug 300 kartų silpniau jungiasi prie šių receptorių. Nenustatyta aiškaus remimazolamo selektyvumo skirtingų potipių GABA_A receptoriams.

Farmakodinaminis poveikis

Pagrindinis farmakodinaminis remimazolamo poveikis yra sedacija ir migdomasis poveikis. Sveikiems jauniems suaugusiesiems sedacija pasireiškia suleidus vieną 0,05–0,075 mg/kg boliusinę dozę, praėjus 1–2 min po injekcijos. Lengva ir vidutinė sedacija pasireiškia, kai vaisto koncentracija plazmoje siekia maždaug 0,2 µg/ml. Sąmonė prarandama suleidus 0,1 mg/kg (senyviems pacientams) arba 0,2 mg/kg (sveikiems jauniems suaugusiesiems), kai vaisto koncentracija plazmoje siekia maždaug 0,65 µg/ml. Palaikant nejautrą remimazolamo koncentracija plazmoje paprastai būna maždaug 1 µg/ml, kai kartu vartotas remifentanilis. Naudojant 0,075 mg/kg remimazolamo dozę, pacientai buvo visiškai budrūs po 10 minučių.

Po injekcijos remimazolamas gali sukelti anteretrogradinę amneziją, dėl kurios pacientai gali neatsiminti procedūros metu nutikusių įvykių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remimazolamo veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du pagrindinius tyrimus CNS7056-022 ir ONO-2745-05 su suaugusiais pacientais (20–91 metų amžiaus), kurių ASA-PS buvo priskirta prie I–IV klasės ir kuriems buvo atliekamos įvairios planinės operacijos. Papildomi remimazolamo duomenys surinkti atliekant papildomus propofoliu kontroliuojamus klinikinius tyrimus su širdies operacijomis (CNS7056-010 ir CNS7056-011).

ONO-2745-05. Tai buvo Japonijoje vykdytas IIb / III fazės daugiacentris atsitiktinių imčių lygiagrečių grupių remimazolamo palyginimo su propofoliu tyrimas su chirurgijos pacientais, priskirtais ASA I arba II klasei, kuriems taikyta bendroji nejautra. Remimazolamas buvo vartojamas 6 mg/kg/val. (n = 158) arba 12 mg/kg/val. (n = 156) doze, nepertraukiama intravenine infuzija iki sąmonės netekimo. Po sąmonės netekimo būdavo pradeda nepertraukiama intraveninė infuzija 1 mg/kg/val. doze, o vėliau infuzijos sparta koreguojama pagal poreikį (maksimali leidžiama dozė – 2 mg/kg/val.), atsižvelgiant į atskirų tiriamųjų bendrąją būklę, iki operacijos pabaigos.

CNS7056-022. Tai buvo europinis patvirtinamasis tyrimas, skirtas nustatyti, ar remimazolamo veiksmingumas ne blogesnis, o hemodinaminis stabilumas geresnis už propofolio, sukeliant ir palaikant bendrąją nejautrą per planines operacijas su pacientais, priskirtais ASA III arba IV klasei. Pacientai buvo atsitiktinai priskirti remimazolamo (n = 270) arba propofolio grupei (n = 95). Remimazolamas buvo vartojamas 6 mg/min. doze 3 minutes, po to 2,5 mg/min. doze 7 minutes ir dar 10 minučių – 1,5 mg/min. doze. Po to bendroji nejautra buvo palaikoma 1 mg/min. infuzijos sparta, dozė koreguojant 0,7–2,5 mg/min. ribose, atsižvelgiant į atskirų tiriamųjų bendrąją būklę, iki operacijos pabaigos.

Pagrindinių klinikinių tyrimų pagrindinės vertinamosios baigtys buvo šios:

- Procentinė dalis bendrosios nejautos palaikymo laiko, kai Narcotrend indeksas (NCI) buvo ≤ 60 (CNS7056-022).
- Funkcinė geba kaip bendrosios nejautos preparato, vertinant 3 kintamųjų – atsibudimo per operaciją arba prisiminimo, gelbstimosios sedacijos arba kitų slopinamųjų preparatų poreikio ir kūno judesių – derinį (ONO-2745-05).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pasiekta abiejuose klinikiniuose tyrimuose (žr. 3 lentelę). Visos remimazolamo dozės nebuvo blogesnės už propofolį.

3 lentelė. Pagrindinių klinikinių tyrimų pagrindinės vertinamosios baigtys

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Geba kaip bendrosios nejautos preparato	-	-	100 %	100 %	100 %
Narcotrend indekso ≤ 60 vidutinė trukmė	95 %	99 %	-	-	-

Indukcijos dozė 6 mg/min. (1), 6 mg/kg/val. (2) arba 12 mg/kg/val. (3); RMZ – remimazolamas, PROP – propofolis

Tyrimo CNS7056-022 svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo hemodinaminis stabilumas, įvertinamas kaip absoliučioji arba santykinė hipotenzija ir vazopresoriaus vartojimas. Tai buvo įvertinta laikotarpiu prieš operacijos pradžią ir rezultatų santrauka pateikta 4 lentelėje. Remimazolamu gydytiems pacientams rečiau pasitaikė vidutinio arterinio kraujospūdžio (VAK) žemiau 65 mmHg, truncančio 1 min., atvejų ir rečiau – vazopresoriaus vartojimo atvejų.

4 lentelė. III fazės klinikinio tyrimo CNS7056-022 svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys

Vertinamoji baigtis	Remimazolamas N = 270	Propofolis N = 95
VAK <65 mmHg VAK <65 mmHg, nuo TVP vartojimo pradžios iki 15 minučių po pirmojo odos pjūvio, ilgesnių kaip 1 minutės reiškinių skaičius Vidurkis ± standartinis nuokrypis PI 95 % Mediana (min., maks.) Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp preparatų (95 % PI)	 6,62 ± 6,604 (5,83–7,41) 5 (2, 10) 1,9292 (0,2209–3,6375)	 8,55 ± 8,944 (6,75–10,4) 6 (3, 11)
Norepinefrino vartojimas Norepinefrino boliusai arba infuzija, arba nepertraukiama 2 minučių infuzija, reiškinių skaičius Vidurkis ± standartinis nuokrypis PI 95 % Mediana (min., maks.) Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp preparatų (95 % PI)	 14,06 ± 13,540 (12,4–15,7) 12 (0, 63) 5,8009 (2,5610–9,0409)	 19,86 ± 14,560 (16,9–22,8) 21 (0, 66)
VAK <65 mmHg IR / ARBA norepinefrino vartojimas Reiškinių skaičius Vidurkis ± standartinis nuokrypis PI 95 % Mediana (min., maks.) Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp preparatų (95 % PI)	 20,68 ± 16,444 (18,7–22,6) 21 (0, 68) 7,7301 (3,8090–11,651)	 28,41 ± 17,468 (24,9–31,9) 30 (0, 75)

TVP – tiriamasis vaistinis preparatas; VAK – vidutinis arterinis kraujospūdis

Laiko iki procedūros pradžios ir atsigavimo ypatumai naudojant remimazolamą buvo vertinami pagal antrines vertinamąsias baigtis – laiką iki reiškinių, kurios buvo vertinamos atliekant pagrindinius klinikinius tyrimus. Kiekviename tyrime laiko iki atsigavimo trukmė remimazolamo grupėse buvo šiek tiek ilgesnė nei propofolio grupėje (5 lentelė).

5 lentelė. Indukcijos ir atsigavimo vertinamosios baigtys atliekant III fazės klinikinius tyrimus

Trukmės mediana	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Indukcijos vertinamosios baigtys					
- Laikas iki sąmonės netekimo	2,5 min.	3 min.	100,5 s	87,5 s	80 s
Pacientų (n)	268	95	150	150	75
95 % PI	2,5–2,8 min.	3,0–3,2 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
K1; K3	2,0; 3,3 min.	2,5; 3,7 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
Min., maks.	Netaikoma	Netaikoma	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Atsigavimo vertinamosios baigtys					
Laikas nuo TVP [§] vartojimo pabaigos iki					
- Ekstubacijos	12 min.	11 min.	15,5 min.	18 min.	12 min.
Pacientų (n)	263	95	150	150	75
95 % PI	11–13 min.	10–12 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
K1; K3	8; 18 min.	8; 15 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
Min., maks.	Netaikoma	Netaikoma	3; 104 min.	2; 58 min.	3; 42 min.
- Atsibudimo [#]	15 min.	12 min.	12 min.	12 min.	10 min.
Pacientų (n)	257	95	150	150	75
95 % PI	13–17 min.	10–13 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
K1; K3	9; 26 min.	8; 16 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
Min., maks.	Netaikoma	Netaikoma	1; 87 min.	0; 50 min.	0; 24 min.
- Orientavimosi ^{##}	54 min.	30 min.	21 min.	21 min.	14 min.
Pacientų (n)	262	95	149	149	75
95 % PI	47–61 min.	27–33 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
K1; K3	31; 88 min.	22; 48 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
Min., maks.	Netaikoma	Netaikoma	3; 106 min.	2; 125 min.	4; 86 min.
- Modifikuotojo Aldrete įverčio ≥ 9	53 min.	37 min.			
Pacientų (n)	260	94			
95 % PI	44–58 min.	28–45 min.	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
K1; K3	30; 98 min.	21; 88 min.			
...Min., maks.	Netaikoma	Netaikoma			
- Išleidimo iš operacinės			25 min.	25 min.	16 min.
Pacientų (n)			150	150	75
95 % PI	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
K1; K3			Netaikoma	Netaikoma	Netaikoma
Min., maks.			4; 144 min.	5; 125 min.	5; 87 min.

Indukcijos dozės: remimazolamas (1) 6 mg/min., (2) 6 mg/kg/val. arba (3) 12 mg/kg/h, (4) propofolio dozė, remimazolamui lygiavertė stiprumo

ONO-2745-05 – akių atmerkimas; CNS7056-022 – atsakas į žodinę komandą (MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05 – gimimo datos pasakymas; CNS7056-022 – vietos, laiko, aplinkybių žinojimas ir asmens atpažinimas

§ Tiriamasis vaistinis preparatas

Klinikinis saugumas

Gydant pasireiškiančių nepageidaujamų reiškinių dažnis propofoliu kontroliuojamuose tyrimuose buvo toks: mažos remimazolamo indukcijos dozės grupėse – 90,7 %, didelės remimazolamo indukcijos dozės grupėse – 83,7 % ir propofolio grupėse – 92,5 %. Remimazolamo dozės grupėse ypač buvo mažesnis hemodinaminių nepageidaujamų reiškinių dažnis, palyginti su propofolio grupėmis (6 lentelė).

6 lentelė. Pacientų, turinčių hemodinaminio nestabilumo nepageidaujamų reiškinių propofoliu kontroliuojamuose tyrimuose, skaičius

Bendrasis pacientų skaičius	Remimazolamas N = 671	Propofolis N = 226
Reiškinį patyrusių pacientų skaičius		
Hipotenzija, n (n/N%) [95 % PI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradikardija, n (n/N%) [95 % PI]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo išipareigojimą pateikti Byfavo poveikio siekiant sukelti bendrąją nejautrą tyrimų su viena ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Remimazolamas leidžiamas į veną.

Pasiskirstymas

Remimazolamo vidutinė pasiskirstymo pusėjimo trukmė ($t_{1/2\alpha}$) buvo nuo 0,5 iki 2 min. Jo pasiskirstymo tūris (V_d) yra 0,9 l/kg. Remimazolamas ir jo pagrindinis metabolitas (CNS7054) vidutiniškai stipriai (~90 proc.) jungiasi prie plazmos baltymų, daugiausia – prie albumino.

Biotransformacija

Remimazolamas yra esterų grupės vaistas, kurį fermentas CES-1, kurio daugiausia yra kepenyse, greitai paverčia į farmakologiškai neaktyvų karboksilinės rūgšties metabolitą (CNS7054). Metabolizuojamas remimazolamas daugiausia virsta į CNS7054, kuris tada toliau metabolizuojamas mažesne apimtimi, vykstant hidroksilinimui ir gliukurodinacijai. Virsmą į CNS7054 lemia kepenyse esančios karboksilesterazės (daugiausia 1A tipo); citochromo P450 fermentai tam neturi reikšmingos įtakos.

In vitro tyrimų duomenimis, nei remimazolamas, nei CNS7054 neslopina citochromo P450 izofermentų CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 ir CYP2C8. Indukcinio poveikio pagrindiniams indukuojamiems P450 izofermentams 1A2, 2B6, ir 3A4 žmogaus organizme nenustatyta. Atlikus *in vitro* tyrimus, kliniškai reikšmingos CES inhibitorių ir substratų įtakos remimazolamo metabolizmui nenustatyta. Nustatyta, kad remimazolamas nėra svarbus žmogaus vaistų nešiklių (OATP1B1, OATP1B3, BCRP ir MDR1 (=P-glikoproteino)) substratas. Tas pats pasakytina apie CNS7054, kuris tirtas dėl poveikio MRP2-4. Priešingai, nustatyta, kad CNS7054 yra MDR1 ir BCRP substratas. Remimazolamas ir CNS7054 neslopina žmogaus vaistų nešiklių OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ir MDR1 arba toks slopinamasis poveikis jiems yra nereikšmingas.

Eliminacija

Remimazolamo vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2\beta}$) – 7–11 min. Imituojama kontekstui jautri pusėjimo trukmė po 4 val. infuzijos yra $6,6 \pm 2,4$ minutės. Klirensas didelis (68 ± 12 l/h) ir nesusijęs su kūno svoriu. Iš sveikų tiriamųjų organizmo per 24 val. CNS7054 forma išsiskiria ne mažiau kaip 80 proc. remimazolamo dozės. Šlapime randami tik pėdsakai ($<0,1$ proc.) nepakitusio remimazolamo.

Tiesinis pobūdis

Atlikus remimazolamo dozės santykio su didžiausia remimazolamo koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) ir bendra ekspozicija ($AUC_{0-\infty}$) tyrimus su savanoriais, kuriems buvo suleista 0,01–0,5 mg/kg dozė, nustatytas vaisto dozei proporcingas ryšys.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Reikšmingo amžiaus poveikio naudojamam remimazolamo farmakokinetikai nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Atlikus tyrimus su pacientais, kurių inkstų veikla sutrikusi, įskaitant pacientus, sergančius lengvos formos arba galutinės stadijos inkstų liga, dėl kurios pacientui nebūtina dializė (įskaitant pacientus, kurių GFG yra <15 ml/min), remimazolamo farmakokinetikos pokyčių nenustatyta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Esant sunkiems kepenų veiklos sutrikimams, vaisto klirensas buvo mažesnis, todėl atsigavimas po sedacijos užtruko ilgiau (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, vienos ir kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toliau aprašyta nepageidaujama reakcija nustatyta atliekant ne klinikinius tyrimus, o tyrimus su gyvūnais, kuriems į veną sulašinto tirpalo koncentracija buvo panaši į naudojamą klinikinėje praktikoje: pirminiai pažeidimai dėl mechaninio kraujagyslės sienelės sudirginimo duriant adata gali būti sunkesni, kai remimazolamo koncentracija viršija 1–2 mg/ml (atliekant infuziją) arba viršija 5 mg/ml (suleidžiant boliusinę dozę).

Reprodukcija ir vystymasis

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais, kurie buvo atlikti naudojant didžiausią toleruojamą dozę, poveikio patinų ir patelių vaisingumui ir reprodukcinės sistemos veiklos parametrams nenustatyta. Atliekant toksinio poveikio žiurkių ir triušių embrionams tyrimus, naudojant net didžiausias dozes, kurios sukėlė toksinį poveikį motininėms patelėms, nustatytas tik nereikšmingas toksinis poveikis embrionams (sumažėjęs vaisiaus svoris ir šiek tiek padidėjęs ankstyvos ir totalinės vaisiaus rezorbcijos atvejų skaičius). Remimazolamas ir jo pagrindinis metabolitas išsiskiria į žiurkių, triušių ir avių patelių pieną. Neaktyvaus pagrindinio metabolito CNS7054 rasta žinduolių triušiukų plazmoje. Ėriukams žinduoliams geriant pieną su remimazolamu biologinis prieinamumas buvo nereikšmingas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis dekstranas 40
Laktozė monohidratas
Vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti).

6.2 Nesuderinamumas

Dėl Byfavo ir kartu vartojamų tirpalų nesuderinamumo galimas nusėdimas / susidrumstimas, dėl kurių gali užsikimšti kraujagyslės prieigos vieta. Byfavo nesuderinamas su Ringerio laktato tirpalu (dar vadinamu sudėtinio natrio laktato infuziniu tirpalu arba Hartmano tirpalu), Ringerio acetato tirpalu ir Ringerio bikarbonato (vandenilio karbonato) infuziniu tirpalu ir kitais šarminiais tirpalais, nes preparato tirpumas esant 4 ir aukštesniam pH yra mažas.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba per tą pačią infuzijos sistemą vartoti kartu su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

4 metai

Paruošto vartoti vaistinio preparato stabilumas

Įrodyta, kad paruoštas tirpalas, laikomas 20 °C –25 °C temperatūroje, chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant, nebent atidarymo / ištirpinimo / atskiedimo būdas toks, kad nelieta užteršimo mikrobais rizikos. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 tipo stiklo flakonas su bromobutilo gumos kamščiu ir sandarinamuoju aliumininio gaubtelio su nuplėšiamu žaliu polipropileno dangteliu.

Pakuotės dydis – 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam naudojimui.

Preparatą ištirpinti ir atskiesti reikia laikantis aseptinės metodikos. Atidarius, flakono turinį reikia suvartoti nedelsiant (6.3 skyrius).

Ištirpinimo nurodymai

Byfavo miltelius reikėtų ištirpinti į flakoną suleidžiant 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo ir atsargiai maišant, kol milteliai visiškai ištirps. Ištirpintas Byfavo bus skaidrus ir bespalvis arba šviesiai geltonas. Jeigu tirpale matomos kietosios dalelės arba pakitusi jo spalva, tokį tirpalą reikia išmesti.

Atskiedimo nurodymai

Norint vartoti, po ištirpinimo tirpalą reikia papildomai atskiesti. Reikiamą kiekį ištirpinto remimazolamo tirpalo reikia ištraukti iš flakono (-ų) ir suleisti į švirkštą arba infuzijos maišelį, kuriame yra 9 mg/ml natrio chlorido (0,9 %) injekcinio tirpalo, kad būtų gauta galutinė 1–2 mg/ml remimazolamo koncentracija (7 lentelė).

7 lentelė. Atskiedimo nurodymai

Tirpalas po ištirpinimo	Galutinė koncentracija – 2 mg/ml	Galutinė koncentracija – 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg, ištirpinta 10 ml)	Atskieskite 10 ml tirpalo po ištirpinimo 15 ml natrio chlorido (0,9 %) injekcinio tirpalo	Atskieskite 10 ml tirpalo po ištirpinimo 40 ml natrio chlorido (0,9 %) injekcinio tirpalo

Vaistinio preparato suleidimo instrukcija pateikiama 4.2 skyriuje.

Vartojimas kartu su kitais skysčiais

Nustatyta, kad Byfavo, kurio milteliai ištirpinti ir atskiesti natrio chloridu (0,9 proc.) vartoti kaip pirmiau aprašyta, yra suderinamas su:
gliukozės 5 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu,
gliukozės 20 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu,
natrio chlorido 0,45 proc. (masės pagal tūrį) ir gliukozės 5 proc. (masės pagal tūrį) infuziniu tirpalu,
natrio chlorido 0,9 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu,
Ringerio tirpalu (8,6 g/l natrio chlorido, 0,3 g/l kalio chlorido, 0,33 g/l kalcio chlorido dihidrato).

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba per tą pačią infuzijos liniją kartu vartoti su vaistiniais preparatais, išskyrus šiame skyriuje aprašytus skysčius.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija
Tel. +800 4453 4453
E. paštas info@paion.com

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1505/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 m. kovo 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registravimo dienos, atsižvelgdamas į paleidimo į tarptautinę rinką datą.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Byfavo 20 mg milteliai injekciniam tirpalui
remimazolamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra remimazolamo besilato kiekis, atitinkantis 20 mg remimazolamo.
Koncentracija ištirpinus miltelius: 2,5 mg/ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: injekcinis dekstranas 40, laktozė monohidratas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Paruošto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1505/001 10 flakonų pakuotė

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**12 ml stiklo flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Byfavo 20 mg milteliai injekciniam tirpalui
remimazolamas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Ištirpinus miltelius: 2,5 mg/ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Byfavo 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui
remimazolamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra remimazolamo besilato kiekis, atitinkantis 50 mg remimazolamo.
Koncentracija ištirpinus miltelius: 5 mg/ml
Koncentracija atskiedus: 1 arba 2 mg/ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: injekcinis dekstranas 40, laktozė monohidratas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui.
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną ištirpinus ir atskiedus
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Paruošto vaisto tinkamumo laikas nurodytas pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1505/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**12 ml stiklo flakonas****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Byfavo 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui
remimazolamas
i.v. ištirpinus ir atskiedus

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Byfavo 20 mg milteliai injekciniam tirpalui remimazolamas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Byfavo ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš Jums atliekant Byfavo injekciją
3. Kaip Byfavo vartojamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Byfavo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Byfavo ir kam jis vartojamas?

Byfavo – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos remimazolamo. Remimazolamas yra viena iš vadinamųjų benzodiazepinų grupės medžiagų.

Byfavo yra raminamasis vaistas, kurio suleidžiama prieš atliekant medicininį tyrimą arba procedūrą tam, kad pacientas atsipalaiduotų ir būtų mieguistas (nurimtu).

2. Kas žinotina prieš Jums atliekant Byfavo injekciją

Jums draudžiama vartoti Byfavo

- jeigu yra alergija remimazolamui arba kitiems benzodiazepinams (pvz., midazolamui) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu diagnozuota nestabilios formos liga, vadinama generalizuota miastenija (*myasthenia gravis*) (raumenų silpnumas), kuria sergant susilpnėja kvėpuoti padedantys krūtinės raumenys.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Byfavo, jeigu Jums diagnozuota kokia nors sunki liga arba būklė, ypač jeigu:

- labai sumažėjęs arba labai padidėjęs Jūsų kraujospūdis arba Jūs dažnai alpstate;
- Jums nustatyta širdies veiklos sutrikimų, ypač labai sulėtėjęs ir (arba) sutrikęs (neritmiškas) širdies plakimas;
- turite kvėpavimo sutrikimų, įskaitant dusulį;
- Jums diagnozuota sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- Jums diagnozuota liga, vadinama *myasthenia gravis*, kuria sergant susilpnėja žmogaus raumenys;
- reguliariai vartojate narkotikus arba anksčiau esate turėję problemų dėl jų vartojimo.

Byfavo gali sukelti laikiną atminties praradimą. Jūsų gydytojas įvertins Jūsų būklę prieš Jums išvykstant iš ligoninės ar klinikos ir pateiks Jums būtinas rekomendacijas.

Vaikams ir paaugliams

Byfavo negalima naudoti jaunesniems nei 18 metų pacientams, nes neatlikta šio vaisto tyrimų su vaikais ir paaugliais.

Kiti vaistai ir Byfavo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, ypač jeigu tai yra:

- opioidai (įskaitant tokius nuskausminamuosius, kaip morfinas, fentanilis ir kodeinas, arba tam tikrus vaistus nuo kosulio ir vaistus, kurie vartojami taikant pakaitinę priklausomybės nuo narkotikų terapiją);
- antipsichotikai (vaistai, kuriais gydomos kai kurios psichikos ligos);
- anksiolitikai (trankvilantai arba vaistai, kuriais mažinamas nerimas);
- sedaciją sukeliantys vaistai (pvz., temazepamas arba diazepamas);
- antidepresantai (vaistai, kuriais gydoma depresija);
- tam tikri antihistamininiai vaistai (vaistai, kuriais gydomos alergijos);
- tam tikri vaistai nuo hipertenzijos (vaistai, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis).

Svarbu, kad savo gydytojui arba slaugytojui pasakytumėte, jeigu vartojate kitus vaistus, nes tuo pat metu vartojant daugiau kaip vieną vaistą, gali pasikeisti atitinkamų vaistų poveikis.

Byfavo vartojimas su alkoholio

Alkoholis gali turėti įtakos Byfavo poveikiui. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui:

- kiek alkoholio Jūs paprastai išgeriate ir ar turėjote problemų dėl alkoholio vartojimo.

Negerkite alkoholio 24 valandas iki Byfavo injekcijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jums negalima vartoti Byfavo, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Jeigu žindote, nežindykite 24 valandas po šio vaisto injekcijos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Byfavo sukelia mieguistumą, užmaršumą ir turi poveikį gebėjimui sutelkti dėmesį. Nors šis poveikis labai greitai praeina, Jums negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, kol toks poveikis visiškai nepraėjęs. Pasiteiraukite savo gydytojo, kada Jūs vėl galėsite vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Byfavo sudėtyje yra injekcinio dekstrano 40

Kiekviename šio vaisto flakone yra 79,13 mg injekcinio dekstrano 40. Retais atvejais dekstranai gali sukelti sunkias alergines reakcijas. Jeigu Jums pasidarytų sunku kvėpuoti, pasireikštų tinimas arba atrodytų, kad tuoj nualpsite, nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją.

3. Kaip Byfavo vartojamas

Sprendimą dėl Jums tinkamos vaisto dozės priims Jūsų gydytojas.

Procedūros metu bus stebimas Jūsų kvėpavimas, širdies plakimas ir kraujospūdis, o gydytojas, prireikus, pakoreguos vaisto dozę.

Gydytojas arba slaugytojas suleis Byfavo Jums į veną (kraujotaką) prieš atliekant Jums paskirtą medicininį tyrimą arba procedūrą ir jį metu. Prieš atliekant injekciją, Byfavo miltelius sumaišius su steriliu fiziologiniu tirpalu, bus paruoštas injekcinis tirpalas.

Po procedūros

Jūsų gydytojas arba slaugytojas tam tikrą laiką po sedacijos stebės Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog jaučiatės gerai ir esate pasirengę išvykti į namus.

Suleidus per didelę Byfavo dozę

Jeigu Jums būtų suleista per didelę Byfavo dozę, Jums gali pasireikšti šie simptomai:

- galvos svaigimas,
- sumišimas,
- mieguistumas,
- miglotas matymas arba nevalingi akių judesiai („šokančios akys“),
- sujaudinimas,
- silpnumas,
- sumažėjęs kraujospūdis,
- sulėtėjęs širdies plakimas,
- sulėtėjęs ir paviršinis kvėpavimas;
- sąmonės praradimas.

Jūsų gydytojas žinos, kaip Jus gydyti.

Jeigu turite kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, teiraukitės savo gydytojo arba slaugytojo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (*gali pasireikšti daugiau kaip 1 vartotojui iš 10*):

- sumažėjęs kraujospūdis,
- neįprastai lėtas arba paviršinis kvėpavimas (ir sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje).

Dažnas (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 vartotojui iš 10*):

- galvos skausmas,
- galvos svaigimas,
- sulėtėjęs širdies plakimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas.

Nedažnas (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 vartotojui iš 100*):

- mieguistumas,
- šalčio pojūtis,
- šaltkrėtis,
- žagsulys.

Dažnis nežinomas (*negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis*):

- staigi stipri alerginė reakcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Byfavo

Už šio vaisto laikymą atsakingi ligoninėje arba klinikoje dirbantys specialistai.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Įrodyta, kad naudojant cheminis ir fizikinis stabilumas 20–25 °C temperatūroje išlieka iki 24 valandų.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo / ištirpinimo / atskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikrobais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas naudojant atsako vartotojas (žr. PCS 6.3 skyrių).

Nevartokite šio vaisto, jeigu jame pastebite dalelių arba spalvos pokyčių.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Byfavo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra remimazolamas. Kiekviename flakone yra remimazolamo besilato kiekis, atitinkantis 20 mg remimazolamo. Ištirpinus miltelius, kiekviename tirpalo mililitre yra 2,5 mg remimazolamo.
- Pagalbinės medžiagos:
 - injekcinis dekstranas 40
 - laktozė monohidratas
 - vandenilio chlorido rūgštis
 - natrio hidroksidas.

Žr. 2 skyriaus poskyrį „Byfavo sudėtyje yra injekcinio dekstrano 40“.

Byfavo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Byfavo – tai balti arba beveik balti milteliai injekciniam tirpalui.

Pakuotės dydis

10 flakonų

Registruotojas

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Gamintojas

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien Viartis bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH	Luxembourg/Luxemburg PAION Deutschland GmbH

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Byfavo 20 mg milteliai injekciniam tirpalui

SKIRTAS TIK LEISTI Į VENĄ.

Prieš vartojant, remimazolamo miltelius reikia ištirpinti natrio chlorido (0,9 proc.) injekciniame tirpale.

Prieš vartojant būtina atidžiai perskaityti preparato charakteristikų santrauką.

Remimazolamą gali suleisti tik sedacijos taikymo patirties turintys sveikatos priežiūros specialistai. Pacientą visą laiką turėtų stebėti atskiras sveikatos priežiūros specialistas, kuris neatlieka procedūros ir kurio vienintelė užduotis yra stebėti pacientą. Visi darbuotojai turi būti išmokyti nustatyti ir suvaldyti kvėpavimo takų obstrukciją, hipoventiliaciją ir apnėją ir, be kita ko, palaikyti atvirus kvėpavimo takus, atlikti pagalbinį ventiliavimą ir kardiovaskulinį gaivinimą. Paciento kvėpavimo sistemos ir širdies veikla turi būti visą laiką stebima. Turi būti užtikrinta galimybė prireikus nedelsiant suleisti gaivinimui skirtus vaistinius preparatus ir pasinaudoti pagal amžių ir dydį tinkama įranga kvėpavimo takų praeinamumui atkurti bei ventiliuoti plaučius naudojant maišelį, vožtuvą ar kaukę. Turi būti užtikrinta galimybė prireikus nedelsiant suleisti benzodiazepinų antagonistą (flumazenilą – vaistą, kuris neutralizuoja remimazolamo poveikį).

Ruošimo instrukcija

Pastaba. Tvarkant, ruošiant ir vartojant Byfavo, būtina griežtai laikytis aseptinių sąlygų.

Norėdami paruošti injekcinį tirpalą, naudokite sterilią adatą ir 10 ml sterilių švirkštą; nuimkite flakono dangtelį ir, pradūrę flakono kamštį 90° kampu, suleiskite 8,2 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekcinio tirpalo, nukreipdami fiziologinio tirpalo srovę į flakono sienelę. Švelniai sukite flakoną, kol jo turinys visiškai ištirps. Ištirpinus miltelius gautas tirpalas turėtų būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Galutinė remimazolamo koncentracija flakone esančiame tirpale – 2,5 mg/ml.

Prieš atliekant injekciją, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nesimato kietųjų dalelių ir ar nepakitęs jo spalva. Pastebėjus kietųjų dalelių ar spalvos pakitimą, tirpalą reikėtų išmesti.

Paruoštas tirpalas skirtas vartoti tik vienam kartui, o nesuvartotą tirpalo dalį reikia išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

Nesuderinamumas

Byfavo nesuderinamas su Ringerio laktato tirpalu (dar vadinamu sudėtinio natrio laktato infuziniu tirpalu arba Hartmano tirpalu), Ringerio acetato tirpalu ir Ringerio bikarbonato (vandenilio karbonato) infuziniu tirpalu.

Ištirpinus miltelius, šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus pirmiau.

Su Byfavo suderinami vaistiniai preparatai

Nustatyta, kad paruoštas Byfavo tirpalas suderinamas su toliau nurodytais intraveniniais skysčiais, kai jie leidžiami per tą pačią intraveninę liniją:

- gliukozės (5 proc.) injekciniu tirpalu,
- gliukozės (20 proc.) injekciniu tirpalu,
- gliukozės (5 proc.) ir natrio chlorido (0,45 proc.) injekciniu tirpalu,
- Ringerio tirpalu,
- natrio chlorido (0,9 proc.) injekciniu tirpalu.

Suderinamumas su kitais intraveniniais skysčiais nevertintas.

Tinkamumo laikas

Įrodyta, kad paruoštas tirpalas, laikomas 20 °C –25 °C temperatūroje, chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant, nebent atidarymo / ištirpinimo / atskiedimo būdas toks, kad nelieta užteršimo mikrobais rizikos. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas.

Specialieji laikymo nurodymai

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Byfavo 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui remimazolamas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Byfavo ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš Jums atliekant Byfavo injekciją
3. Kaip Byfavo vartojamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Byfavo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Byfavo ir kam jis vartojamas?

Byfavo – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos remimazolamo. Jis priklauso vaistų, vadinamų benzodiazepinais, grupei. Byfavo yra skiriamas, kad per operaciją būtumėte be sąmonės (miegotumėte).

2. Kas žinotina prieš Jums atliekant Byfavo injekciją

Jums draudžiama vartoti Byfavo

- jeigu yra alergija remimazolamui arba kitiems benzodiazepinams (pvz., midazolamui) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu diagnozuota nestabilios formos liga, vadinama generalizuota miastenija (*myasthenia gravis*) (raumenų silpnumas), kuria sergant susilpnėja kvėpuoti padedantys krūtinės raumenys.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums suleidžiant Byfavo, jeigu Jums diagnozuota kokia nors sunki liga arba būklė, ypač jeigu:

- labai sumažėjęs arba labai padidėjęs Jūsų kraujospūdis arba Jūs dažnai alpstate;
- Jums nustatyta širdies veiklos sutrikimų, ypač labai sulėtėjęs ir (arba) sutrikęs (neritmiškas) širdies plakimas;
- turite kvėpavimo sutrikimų, įskaitant dusulį;
- Jums diagnozuota sunkių kepenų veiklos sutrikimų;
- Jums diagnozuota liga, vadinama *myasthenia gravis*, kuria sergant susilpnėja žmogaus raumenys;
- reguliariai vartojate narkotikus arba anksčiau esate turėję problemų dėl jų vartojimo.

Byfavo gali sukelti laikiną atminties praradimą. Jūsų gydytojas įvertins Jūsų būklę prieš Jums išvykstant iš ligoninės ar klinikos ir pateiks Jums būtinas rekomendacijas.

Kai kurie pacientai, kuriems atliekama chirurginė operacija, po jos gali patirti staigų psichikos sumišimą (delyrą). Tai dažniau pasitaiko pacientams, kuriems atliekamos sudėtingos operacijos, kurie

yra vyresnio amžiaus, turi atminties sutrikimų, kuriems taikoma gili arba ilgalaikė nejautra ar raminamoji procedūra arba kurie turi infekcijų. Dėlyrą patiriantiems pacientams gali būti sunku palaikyti pokalbį, kartais jie gali būti sumišę labiau nei kiti, sujaudinti arba tampa neramūs arba mieguisti ir labai lėti, regi ryškius vaizdinius arba girdi garsus ar balsus, kurių iš tiesų nėra. Gydytojas įvertins Jūsų būklę ir suorganizuos jai būtiną gydymą.

Benzodiazepinai kartais sukelia poveikį, kuris yra priešingas, nei vaisto paskirtis. Tai vadinamasis paradoksinis poveikis. Jam priskiriamas, pvz., agresyvus elgesys, sujaudinimas, nerimas. Tai dažniau pasitaiko vyresniems žmonėms, vartojantiems dideles vaisto dozes arba kai vaistas suleidžiamas staigiai.

Vaikams ir paaugliams

Byfavo negalima naudoti jaunesniems nei 18 metų pacientams, nes neatlikta šio vaisto tyrimų su vaikais ir paaugliais.

Kiti vaistai ir Byfavo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, ypač jeigu tai yra:

- opioidai (įskaitant tokius nuskausminamuosius, kaip morfinas, fentanilis ir kodeinas, arba tam tikrus vaistus nuo kosulio ir vaistus, kurie vartojami taikant pakaitinę priklausomybės nuo narkotikų terapiją);
- antipsichotikai (vaistai, kuriais gydomos kai kurios psichikos ligos);
- anksiolitikai (trankvilantai arba vaistai, kuriais mažinamas nerimas);
- sedaciją sukeliantys vaistai (pvz., temazepamas arba diazepamai);
- antidepresantai (vaistai, kuriais gydoma depresija);
- tam tikri antihistamininiai vaistai (vaistai, kuriais gydomos alergijos);
- tam tikri vaistai nuo hipertenzijos (vaistai, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis).

Svarbu, kad savo gydytojui arba slaugytojui pasakytumėte, jeigu vartojate kitus vaistus, nes tuo pat metu vartojant daugiau kaip vieną vaistą, gali pasikeisti atitinkamų vaistų poveikis.

Byfavo vartojimas su alkoholio

Alkoholis gali turėti įtakos Byfavo poveikiui. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, kiek alkoholio Jūs paprastai išgeriate ir ar turėjote problemų dėl alkoholio vartojimo.

Negerkite alkoholio 24 valandas iki Byfavo injekcijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jums negalima vartoti Byfavo, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Jeigu žindote, nežindykite 24 valandas po šio vaisto injekcijos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Byfavo sukelia mieguistumą, užmaršumą ir turi poveikį gebėjimui sutelkti dėmesį. Nors šis poveikis labai greitai praeina, Jums negalima vairuoti ir valdyti mechanizmų, kol toks poveikis visiškai nepraeįs. Pasiteiraukite savo gydytojo, kada Jūs vėl galėsite vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Byfavo sudėtyje yra injekcinio dekstrano 40

Kiekviename šio vaisto flakone yra 198 mg injekcinio dekstrano 40. Retais atvejais dekstranai gali sukelti sunkias alergines reakcijas. Jeigu Jums pasidarytų sunku kvėpuoti, pasireikštų tinimas arba atrodytų, kad tuoj nualpsite, nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją.

3. Kaip Byfavo vartojamas

Sprendimą dėl Jums tinkamos vaisto dozės priims Jūsų gydytojas.

Procedūros metu bus stebimas Jūsų kvėpavimas, širdies plakimas ir kraujospūdis, o gydytojas, prireikus, pakoreguos vaisto dozę.

Gydytojas arba slaugytojas suleis Byfavo Jums į veną (kraujotaką) prieš atliekant Jums operaciją, o taip pat operacijos metu. Prieš atliekant injekciją, Byfavo miltelius sumaišius su steriliu natrio chlorido tirpalu, bus paruoštas injekcinis tirpalas. Jums gali prireikti keleto vaistų, kad liktumėte miegantys, nejaustumėte skausmo, gerai kvėpuotumėte ir būtų pastovus Jūsų kraujospūdis. Gydytojas nuspręs, kokių vaistų Jums reikia.

Numatoma atsigavimo trukmė po vaisto vartojimo pabaigos yra 12–15 min.

Suleidus per didelę Byfavo dozę

Jeigu Jums būtų suleista per didelė Byfavo dozė, Jums gali pasireikšti šie simptomai:

- sumažėjęs kraujospūdis,
- sulėtėjęs širdies plakimas,
- sulėtėjęs ir paviršinis kvėpavimas.

Jūsų gydytojas žinos, kaip Jus gydyti.

Jeigu turite kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, teiraukitės savo gydytojo arba slaugytojo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (*gali pasireikšti daugiau kaip 1 vartotojui iš 10*):

- sulėtėjęs širdies plakimas,
- sumažėjęs kraujospūdis,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas.

Dažnas (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 vartotojui iš 10*):

- sujaudinimas,
- galvos skausmas,
- galvos svaigimas,
- neįprastai lėtas arba paviršinis kvėpavimas (ir sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje),
- ilgalaikis mieguistumas arba buvimas be sąmonės po operacijos,
- šaltkrėtis.

Nedažnas (*gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 vartotojui iš 100*):

- žagsulys,
- nenormali liežuvio padėtis burnoje (aukščiau, link gomurio arba giliau burnoje nei įprasta),
- šalčio pojūtis.

Dažnis nežinomas (*negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis*):

- staigi stipri alerginė reakcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Byfavo

Už šio vaisto laikymą atsakingi ligoninėje arba klinikoje dirbantys specialistai.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Įrodyta, kad paruoštas tirpalas, laikomas 20 °C –25 °C temperatūroje, chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant, nebent taikomas atidarymo / ištirpinimo / atskiedimo būdas apsaugo nuo užteršimo mikrobais. Jeigu nesuvartojama nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas naudojant atsako vartotojas (žr. PCS 6.3 skyrių).

Nevartokite šio vaisto, jeigu jame pastebite dalelių arba spalvos pokyčių.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Byfavo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra remimazolamas. Kiekviename flakone yra remimazolamo besilato kiekis, atitinkantis 50 mg remimazolamo. Ištirpinus miltelius, kiekviename tirpalo mililitre yra 5 mg remimazolamo, kuris papildomai atskiedžiamas prieš vartojimą. Gydytojas nuspręs, koks tikslus kiekis Jums tinka.
- Pagalbinės medžiagos:
 - injekcinis dekstranas 40
 - laktozė monohidratas
 - vandenilio chlorido rūgštis
 - natrio hidroksidas.

Žr. 2 skyriaus poskyrį „Byfavo sudėtyje yra injekcinio dekstrano 40“.

Byfavo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Byfavo – tai balti arba beveik balti milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Pakuotės dydis

10 flakonų

Registruotojas

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vokietija

Gamintojas

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Byfavo 50 mg milteliai injekcinio ar infuzinio tirpalo koncentratui

SKIRTAS TIK LEISTI Į VENĄ.

Prieš vartojant, remimazolamo miltelius reikia ištirpinti ir papildomai atskiesti natrio chlorido (0,9 proc.) injekciniu tirpalu.

Prieš vartojant būtina atidžiai perskaityti preparato charakteristikų santrauką.

Remimazolamas gali būti skiriamas tik ligoninėse arba tinkamą įrangą turinčiuose dienos stacionaro skyriuose, anesteziologo kvalifikaciją turinčių gydytojų.

Turi būti nuolat stebimos kraujotakos ir kvėpavimo funkcijos (pvz., elektrokardiograma (EKG), pulso oksimetrija) ir visuomet parengtos paciento kvėpavimo takų palaikymo, dirbtinio kvėpavimo ir kitos gaivinimo priemonės.

Vartojimo nurodymai

Bendrosios atsargumo priemonės

Kiekvienas flakonas skirtas vienkartiniam vartojimui. Vaistinį preparatą ištirpinti ir atskiesti reikia laikantis aseptinės metodikos. Atidarius, flakono turinį reikia suvartoti nedelsiant (PCS 6.3 skyrius). Siekiant išvengti išpjovimo efekto, adata turi būti durinama 45–60° kampu, adatos galiuko anga į viršų (t. y. nusukta nuo kamštelio); kartais tai vadinama „nuopjova į viršų“. Nestipriai spaudžiant kampas palaipsniui didinamas adatai lendant į flakoną. Kai tik adatos nuopjova praduria kamštelį, adata turi būti 90° kampu.

Ištirpinimo nurodymai

Byfavo turi būti ištirpintas pripilant 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo ir atsargiai maišant, kol milteliai visiškai ištirps. Ištirpintas Byfavo bus skaidrus ir bespalvis arba gelsvas skystis. Jeigu pastebima kokių nors kietųjų dalelių arba pakitusi spalva, tirpalą reikia išmesti.

Atskiedimo nurodymai

Norint vartoti, tirpalą po ištirpinimo reikia papildomai atskiesti. Reikiamą kiekį ištirpinto remimazolamo tirpalo reikia ištraukti iš flakono (-ų) ir suleisti į švirkštą arba infuzijos maišelį, kuriame yra 9 mg/ml natrio chlorido (0,9 %) injekcinio tirpalo, kad būtų gauta galutinė 1–2 mg/ml remimazolamo koncentracija (1 lentelė).

1 lentelė. Atskiedimo nurodymai

Tirpalas po ištirpinimo	Galutinė koncentracija – 2 mg/ml	Galutinė koncentracija – 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg, ištirpinta 10 ml)	Atskieskite 10 ml tirpalo po ištirpinimo 15 ml natrio chlorido (0,9 %) injekcinio tirpalo	Atskieskite 10 ml tirpalo po ištirpinimo 40 ml natrio chlorido (0,9 %) injekcinio tirpalo

Vartojimas su kitais skysčiais

Kai Byfavo yra ištirpintas ir atskiestas natrio chloride (0,9 proc.) vartoti kaip pirmiau aprašyta, yra patvirtintas suderinamumas su:

gliukozės 5 proc. intraveniniu infuziniu tirpalu;

gliukozės 20 proc. (masės pagal tūrį) intraveniniu infuziniu tirpalu;

natrio chlorido 0,45 proc. (masės pagal tūrį) ir gliukozės 5 proc. (masės pagal tūrį) infuziniu tirpalu;

natrio chlorido 0,9 proc. intraveniniu infuziniu tirpalu;

Ringerio tirpalu (8,6 g/l natrio chlorido, 0,3 g/l kalio chlorido, 0,33 g/l kalcio chlorido dihidrato).

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba kartu vartoti per tą pačią infuzijos liniją su vaistiniais preparatais, išskyrus šiame skyriuje aprašytus skysčius

Nesuderinamumas

Dėl Byfavo ir kartu vartojamų tirpalų nesuderinamumo gali atsirasti nuosėdų / drumstumo, dėl kurių gali užsikimšti kraujagyslių prieigos vieta. Byfavo nesuderinamas su Ringerio laktato tirpalu (dar vadinamu sudėtinu natrio laktato infuziniu tirpalu arba Hartmano tirpalu), Ringerio acetato tirpalu ir Ringerio bikarbonato (vandenilio karbonato) infuziniu tirpalu ir kitais šarminiais tirpalais, nes preparato tirpumas esant pH 4 ir aukštesniam yra mažas.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti arba per tą pačią infuzijos liniją vartoti kartu su kitais, išskyrus nurodytus tolesniame skyriuje „Vartojimas su kitais skysčiais“.

Paruošto vartoti vaistinio preparato stabilumas

Įrodyta, kad paruoštas tirpalas, laikomas 20 °C –25 °C temperatūroje, chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštas tirpalas turi būti suvartotas nedelsiant, nebent atidarymo / ištirpinimo / atskiedimo būdas toks, kad nelieta užteršimo mikrobais rizikos. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą yra atsakingas vartotojas.

Specialieji laikymo nurodymai

Flakonus laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.