

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byfavo 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera remimazolamu benzenosulfonian w ilości odpowiadającej 20 mg remimazolamu.

Po rekonstytucji każdy mililitr zawiera 2,5 mg remimazolamu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 79,13 mg dekstranu 40 do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych — patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remimazolam jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w ramach sedacji zabiegowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Remimazolam może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny doświadczony w podawaniu produktów o działaniu sedacyjnym. Pacjenta powinien przez cały czas monitorować inny członek fachowego personelu medycznego, który jest niezaangażowany w przeprowadzenie zabiegu i którego jedynym zadaniem jest obserwacja pacjenta. Osoba ta musi być wyszkolona w zakresie wykrywania i postępowania w przypadku niedrożności dróg oddechowych, hipowentylacji i bezdechu, w tym w utrzymywaniu drożności dróg oddechowych, wentylacji wspomaganej i resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Czynność oddechową i pracę serca pacjenta należy stale monitorować. Produkty lecznicze do resuscytacji oraz sprzęt do udrożnienia dróg oddechowych i wentylacji z użyciem worka, zastawki lub maski, dostosowany do wieku i masy ciała pacjenta muszą być natychmiast dostępne. Produkt leczniczy odwracający działanie benzodiazepin (flumazenil) musi być natychmiast dostępny do użycia.

Dawkowanie

Dawkowanie remimazolamu należy dostosowywać indywidualnie aż do osiągnięcia skutecznej dawki zapewniającej odpowiedni poziom sedacji przy minimum działań niepożądanych (patrz Tabela 1). Możliwe jest podawanie dodatkowych dawek w razie potrzeby wywołania lub utrzymania odpowiedniego poziomu sedacji. Przed podaniem dodatkowej dawki należy odczekać co najmniej 2

minuty, aby właściwie ocenić działanie sedacyjne. Jeśli podanie 5 dawek remimazolamu w ciągu 15 minut nie wystarczy do osiągnięcia właściwego poziomu sedacji, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego produktu leczniczego o działaniu sedacyjnym. Remimazolam zapewnia szybki efekt sedacyjny i szybkie wybudzenie. W badaniach klinicznych szczyt działania sedacyjnego następował 3-3,5 minuty po początkowym bolusie, a pacjenci odzyskiwali pełną przytomność po 12-14 minutach od ostatniej dawki remimazolamu.

Jednoczesne podawanie opioidowych produktów leczniczych wzmacnia efekt sedacyjny remimazolamu i hamuje odpowiedź oddechową na stymulację dwutlenkiem węgla (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 1: Wytyczne dotyczące dawkowania u dorosłych*

	Dorośli w wieku <65 lat	Osoby starsze w wieku ≥65 lat i (lub) w grupie III–IV według klasyfikacji ASA-PS[#] i (lub) o masie ciała <50 kg
Sedacja zabiegowa z opioidem**	<u>Indukcja</u> Podać opioid* Odczekać 1–2 min Dawka początkowa: Wstrzyknięcie: 5 mg (2 ml) w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 2,5 mg (1 ml) w ciągu 15 s Maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 33 mg	<u>Indukcja</u> Podać opioid* Odczekać 1–2 min Dawka początkowa: Wstrzyknięcie: 2,5–5 mg (1–2 ml) w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) w ciągu 15 s Maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 17,5 mg
Sedacja zabiegowa bez opioidu	<u>Indukcja</u> Wstrzyknięcie: 7 mg (2,8 ml) w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 2,5 mg (1 ml) w ciągu 15 s Maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 33 mg	<u>Indukcja</u> Wstrzyknięcie: 2,5–5 mg (1–2 ml) w ciągu 1 min Odczekać 2 min <u>Utrzymanie/dostosowanie</u> Wstrzyknięcie: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) w ciągu 15 s Maksymalna dawka całkowita podana w badaniach klinicznych wynosiła 17,5 mg

* W przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie opioidy, produkty działające hamująco na OUN, alkohol lub benzodiazepiny — patrz punkt 4.4.

** Na przykład 50 µg fentanylu lub odpowiednio zredukowana dawka dla pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych. Informacje na temat dawek fentanylu podawanych w badaniach klinicznych — patrz punkt 5.1.

Klasyfikacja stanu ogólnego według American Society of Anesthesiologists (ASA-PS).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku, pacjenci w grupie III–IV według klasyfikacji Statusu Fizycznego Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA-PS) i pacjenci o masie ciała <50 kg
 Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci w grupie III–IV według ASA-PS mogą być podatniejsi na działanie produktów leczniczych wykazujących działanie sedacyjne. Przed podaniem remimazolamu

szczególne znaczenie ma zatem uważna ocena stanu ogólnego pacjentów w wieku ≥ 65 lat i (lub) należących do grupy III–IV według ASA-PS, zwłaszcza tych o niskiej masie ciała (< 50 kg), aby podjąć właściwą decyzję dotyczącą indywidualnego dostosowania dawki u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek dowolnego stopnia (w tym u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego [GFR] < 15 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Enzym metabolizujący remimazolam (karboksyloesteraza 1 [CES-1]) występuje przede wszystkim w wątrobie, a kolejne stadia zaburzeń czynności wątroby wpływają na klirens remimazolamu (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (5 i 6 punktów w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (od 10 do 15 punktów w skali Childa-Pugha; dane na podstawie zaledwie 3 pacjentów w badaniach klinicznych) efekt kliniczny może być silniejszy i dłużej trwający niż u zdrowych osób. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u tych pacjentów, ale należy zwrócić szczególną uwagę na rozłożenie w czasie kolejnych dawek i zachować ostrożność, zwiększając dawkę remimazolamu aż do osiągnięcia efektu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remimazolamu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podania

Podanie dożylnie. Przed użyciem remimazolamu należy go poddać rekonstytucji w roztworze chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem oraz podawania z innymi płynami — patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Niestabilna miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane o podłożu krążeniowo-oddechowym

W związku ze stosowaniem remimazolamu zgłaszano działania niepożądane o podłożu krążeniowo-oddechowym, w tym depresję oddechową, bradykardię i niedociśnienie tętnicze. Podawanie remimazolamu może wiązać się z przejściowym wzrostem częstości akcji serca (od 10 do 20 uderzeń na minutę), który pojawia się już 30 sekund po rozpoczęciu dawkowania (co odpowiada osiągnięciu maksymalnego stężenia remimazolamu) i ustępuje w ciągu około 30 minut po zakończeniu podawania. Temu wzrostowi częstości akcji serca towarzyszy spadek ciśnienia tętniczego, co może zaburzać korekcję odstępu QT względem rytmu serca i przekładać się na niewielkie wydłużenie QTcF w pierwszych kilku minutach po podaniu.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowej lub czynności serca oraz pacjentów o gorszym ogólnym stanie zdrowia (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie opioidów

Jednoczesne zastosowanie remimazolamu i opioidów może wywołać głęboką sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów stosujących opioidy od dłuższego czasu; nie należy oczekiwać, że działanie to ulegnie złagodzeniu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie alkoholu i (lub) produktów działających hamująco na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania remimazolamu z alkoholem lub produktami działającymi hamująco na OUN. Nie należy spożywać alkoholu na 24 godziny przed podaniem remimazolamu. Takie jednoczesne stosowanie może nasilić kliniczne działanie remimazolamu, w tym prowadzić do silnej sedacji lub istotnej klinicznie depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Przewlekłe stosowanie produktów działających hamująco na OUN

Pacjenci otrzymujący przewlekłe leczenie benzodiazepinami (np. w terapii bezsenności lub zaburzeń lękowych) mogą wykształcić tolerancję na sedacyjne działanie remimazolamu. Może być wówczas konieczna większa łączna dawka remimazolamu, aby osiągnąć odpowiedni poziom sedacji. Zaleca się przestrzeganie schematu dostosowania dawki opisanego w punkcie 4.2 i jej zwiększanie w zależności od odpowiedzi pacjenta aż do uzyskania pożądanej głębokości sedacji (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie

Remimazolam powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny, doświadczony w podawaniu produktów wykazujących działanie sedacyjne i niezaangażowany w przeprowadzenie zabiegu, w warunkach pełnej dostępności sprzętu monitorującego i wspomagającego czynność oddechową oraz krążenie. Personel odpowiedzialny za podanie leku musi być odpowiednio wyszkolony w zakresie rozpoznawania spodziewanych działań niepożądanych i postępowania w przypadku ich wystąpienia, w tym w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy uważnie monitorować w trakcie zabiegu i po nim pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów depresji oddechowej oraz sedacji. Lekarz powinien także mieć na uwadze typowy czas, który jest potrzebny na ustąpienie działania remimazolamu i stosowanych jednocześnie opioidów, stwierdzony w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) i mogący się różnić w zależności od pacjenta. Pacjentów należy uważnie monitorować, dopóki fachowy personel medyczny nie uzna, że odzyskali oni sprawność w wystarczającym stopniu.

Amnezja

Remimazolam może wywoływać amnezję następczą. Przedłużająca się amnezja może stwarzać problemy u pacjentów ambulatoryjnych, którzy mają zostać wypisani po zabiegu. Po otrzymaniu remimazolamu pacjenci powinni zostać zbadani i wypisani ze szpitala lub gabinetu lekarskiego przez swojego lekarza z odpowiednimi zaleceniami oraz wsparciem.

Zaburzenia czynności wątroby

Działanie kliniczne może być silniejsze i dłuższe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z uwagi na zmniejszenie klirensu (patrz punkt 5.2). Należy zwrócić szczególną uwagę na rozłożenie w czasie podania kolejnych dawek (patrz punkt 4.2). Tacy pacjenci mogą być podatniejsi na depresję oddechową (patrz punkt 4.8).

Miastenia

Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu remimazolamu pacjentowi z miastenią (patrz punkt 4.3).

Nadużywanie produktów odurzających i uzależnienie fizyczne

Stosowanie remimazolamu może prowadzić do jego nadużywania i fizycznego uzależnienia się od niego. Należy to wziąć pod uwagę, przepisując lub podając remimazolam, jeśli istnieje obawa co do zwiększonego ryzyka niewłaściwego stosowania lub nadużywania.

Substancje pomocnicze

Dekstran

Produkt leczniczy zawiera 79,13 mg dekstranu 40 do wstrzykiwań w każdej fiolce. Dekstrany mogą u niektórych pacjentów wywoływać reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Remimazolam jest metabolizowany przez CES typu 1A. Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji. Dane pochodzące z badań *in vitro* podsumowano w punkcie 5.2.

Interakcje farmakodynamiczne

Nasilona sedacja przy zastosowaniu produktów działających hamująco na OUN i opioidów

Jednoczesne podawanie remimazolamu z opioidami i produktami działającymi hamująco na OUN, w tym z alkoholem, może doprowadzić do nasilenia sedacji i do depresji krążeniowo-oddechowej. Można tu wymienić pochodne opioidów (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub stosowane w terapii substytucyjnej), leki przeciwpowietrzne, inne benzodiazepiny (stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne), barbiturany, propofol, ketaminę, etomidat, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, starsze leki przeciwhistaminowe będące antagonistami receptora H1 oraz działające osłabająco przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze.

Jednoczesne zastosowanie remimazolamu i opioidów może wywołać głęboką sedację i depresję oddechową. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania depresji oddechowej i głębokości sedacji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Na 24 godziny przed podaniem remimazolamu nie należy spożywać alkoholu, ponieważ może on znacznie nasilić działanie sedacyjne remimazolamu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie do stosowania remimazolamu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania pod względem toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania produktu Byfavo w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy remimazolam i jego główny metabolit (CNS7054) są wydane do mleka ludzkiego. Dostępne dane toksykologiczne z badań na zwierzętach wskazują na wydzielanie remimazolamu i CNS7054 do mleka (szczegóły — patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt, dlatego nie zaleca się stosowania remimazolamu u matek karmiących. W przypadku konieczności zastosowania remimazolamu zaleca się przerwanie karmienia na 24 godziny po podaniu.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu remimazolamu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na zachowania reprodukcyjne ani płodność po podaniu remimazolamu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Remimazolam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed podaniem remimazolamu pacjenta należy ostrzec, aby nie prowadził pojazdu ani nie obsługiwał maszyn do momentu całkowitego ustąpienia działania leku. Decyzję, kiedy pacjent może zostać wypisany do domu lub powrócić do normalnych czynności, powinien podejmować lekarz na podstawie danych dotyczących czasu ustąpienia działania leku, pochodzących z kluczowych badań klinicznych (patrz punkt 5.1). Przy wypisie do domu pacjent powinien otrzymać odpowiednie zalecenia i wsparcie (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane u pacjentów otrzymujących remimazolam dożylnie to niedociśnienie tętnicze (37,2%), depresja oddechowa (13,1%) i bradykardia (6,8%). Należy przedsięwziąć środki bezpieczeństwa, aby móc odpowiednio zareagować w razie wystąpienia tych działań niepożądanych w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z dożylnym podawaniem remimazolamu obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych w ramach sedacji zabiegowej oraz po wprowadzeniu leku do obrotu wymieniono w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów narządów MedDRA i częstością występowania. W ramach każdej kategorii częstości działania niepożądane są uporządkowane według stopnia ciężkości. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Zaburzenia układu odpornościowego nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego często często niezbyt często	ból głowy zawroty głowy senność
Zaburzenia serca często	bradykardia ^{1*}
Zaburzenia naczyniowe bardzo często	niedociśnienie tętnicze ^{2*}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia bardzo często niezbyt często	depresja oddechowa ^{3*} czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit często często	nudności wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania niezbyt często niezbyt często	dreszcze uczucie zimna

¹ Bradykardia obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: bradykardia, bradykardia zatokowa i obniżenie częstości akcji serca.

² Niedociśnienie tętnicze obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie rozkurczowe, spadek ciśnienia krwi, spadek skurczowego ciśnienia krwi oraz spadek rozkurczowego ciśnienia krwi

³ Depresja oddechowa obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: hipoksja, obniżenie częstości oddechów, kwasica oddechowa, spowolnienie oddechu (bradypnoe), duszność, zmniejszenie saturacji tlenem, nieprawidłowy szmer oddechowy, spływanie oddechu (hypopnoe), depresja oddechowa i niewydolność oddechowa.

* Patrz opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych.

Zgłaszane działania niepożądane: niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i bradykardia to terminy zbiorcze obejmujące grupę zdarzeń (patrz przypisy od 1 do 3 pod Tabelą 2); częstość występowania tych zdarzeń zgłoszonych u co najmniej 1% pacjentów, którzy otrzymywali remimazolam, jest przedstawiona w Tabeli 3 poniżej według stopnia ciężkości:

Tabela 3: Wybrane działania niepożądane

Działanie niepożądane Użyty termin	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Bradykardia			
Bradykardia	6,0%	0,1%	0,4%
Niedociśnienie tętnicze			
Niedociśnienie tętnicze	30,1%	1,1%	0,1%
Niedociśnienie rozkurczowe	8,7%	0	0
Depresja oddechowa			
Hipoksja	8,0%	0,9%	0,3%
Obniżenie częstości oddechów	1,5%	0,4%	0

Inne specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku lub pacjenci w grupie III–IV według ASA-PS

W kontrolowanych badaniach dotyczących sedacji zabiegowej pacjenci w wieku ≥ 65 lat częściej niż ci w wieku poniżej 65 lat doświadczali zdarzeń określanych zbiorczymi terminami niedociśnienie tętnicze (47,0% w porównaniu z 33,3%) i depresja oddechowa (22,8% w porównaniu z 9,0%). Pacjenci w grupie III–IV według ASA-PS również częściej wykazywali niedociśnienie tętnicze

(43,6% w porównaniu z 35,6%) i depresję oddechową (17,6% w porównaniu z 11,8%) niż osoby w grupie I–II według ASA-PS. Podeszły wiek i wyższa grupa według ASA-PS nie wiązały się z wyższą częstością bradykardii. Patrz też punkty 4.2 i 4.4.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Depresję oddechową (hipoksję/zmniejszenie saturacji tlenem) stwierdzono u 2 z 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u 1 z 3 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby biorących udział w badaniu dedykowanym ocenie remimazolam w niewydolności wątroby. Patrz też punkt 4.2.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania remimazolamu mają zazwyczaj postać nasilenia jego działania farmakologicznego i może im towarzyszyć jeden lub więcej spośród następujących objawów przedmiotowych i podmiotowych: zawroty głowy, splątanie, senność, zaburzenia ostrości wzroku lub oczopląs, pobudzenie, osłabienie, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, depresja oddechowa i śpiączka.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania

Parametry życiowe pacjenta należy monitorować i włączyć odpowiednie leczenie wspomagające w zależności od stanu klinicznego pacjenta, w tym zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednią wentylację i zapewnić odpowiedni dostęp dożylny. W szczególności pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego dotyczącego działań niepożądanych ze strony układu krążeniowo-oddechowego lub OUN.

Flumazenil, swoisty antagonist receptoru benzodiazepinowego, jest wskazany do podawania w celu całkowitego lub częściowego odwrócenia działania sedacyjnego benzodiazepin i może być stosowany w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania remimazolamu.

Flumazenil stanowi lek wspomagający i nie zastępuje odpowiedniego postępowania w przypadku przedawkowania benzodiazepin. Flumazenil znosi jedynie działanie benzodiazepin, ale nie innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych, np. opioidów.

Przez odpowiedni czas po podaniu flumazenilu pacjentów należy monitorować pod kątem nawrotu sedacji, depresji oddechowej i innych resztkowych działań benzodiazepin. Ponieważ jednak okres półtrwania flumazenilu w fazie eliminacji jest podobny jak w przypadku remimazolamu, ryzyko nawrotu sedacji po podaniu flumazenilu jest niskie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, nasenne i uspokajające, kod ATC: N05CD14.

Mechanizm działania

Remimazolam to bardzo krótko działający benzodiazepinowy lek o działaniu sedacyjnym. Działanie remimazolamu na OUN zależy od podanej dożylnie dawki oraz od ewentualnej obecności innych produktów leczniczych. Remimazolam przyłącza się z dużym powinowactwem do miejsc wiążących

benzodiazepiny w receptorach kwasu γ -aminomasłowego typu A [GABA_A], natomiast jego metabolit w postaci pochodnej kwasu karboksylowego (CNS7054) wykazuje około 300 razy mniejsze powinowactwo wobec tych receptorów. Remimazolam nie wykazuje wyraźnej selektywności w stosunku do podtypów receptorów GABA_A .

Działanie farmakodynamiczne

Głównym działaniem farmakodynamicznym remimazolamu jest sedacja.

Sedację obserwuje się już od 1 do 2 minut po podaniu, począwszy od pojedynczych dawek bolusowych wynoszących od 0,05 do 0,075 mg/kg u zdrowych młodych osób dorosłych. Indukcja łagodnej do umiarkowanej sedacji pojawia się przy stężeniach w osoczu wynoszących około 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Utratę świadomości obserwuje się przy dawkach 0,1 mg/kg (osoby w podeszłym wieku) lub 0,2 mg/kg (zdrowe młode osoby dorosłe) i przy stężeniach w osoczu wynoszących około 0,65 $\mu\text{g/ml}$. Głębokość, czas trwania sedacji i wybudzenie zależą od dawki. Czas do osiągnięcia pełnej przytomności wynosił 10 minut dla dawki 0,075 mg/kg remimazolamu.

Remimazolam może wywoływać po podaniu amnezję następczą, dzięki której pacjenci nie pamiętają zdarzeń z przebiegu procedury. Dane z kwestionariusza Brice'a pochodzące od 743 pacjentów po podaniu remimazolamu, uzyskane 10 minut po odzyskaniu pełnej przytomności i dzień po zabiegu, wykazały, że 76% pacjentów w ogóle nie pamiętało zabiegu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność remimazolamu stwierdzono na podstawie dwóch kluczowych badań — CNS7056-006 i CNS7056-008, przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów (w wieku od 18 do 95 lat) z grup I–III według ASA-PS, u których planowano odpowiednio zabieg kolonoskopii lub bronchoskopii. Baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania remimazolamu dodatkowo uwzględnia specjalne badanie bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z grupy III/IV według ASA-PS — badanie CNS7056-015.

CNS7056-006 i CNS7056-008 to dwa randomizowane badania kliniczne fazy III prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą za pomocą placebo i leku aktywnego oraz z udziałem dorosłych pacjentów poddanych odpowiednio zabiegowi kolonoskopii lub bronchoskopii. Przed rozpoczęciem i w trakcie zabiegu wszyscy pacjenci otrzymali fentanyl jako produkt o działaniu przeciwbólowym (50 lub 75 μg albo obniżoną dawkę w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub osłabionych oraz dawki uzupełniające 25 μg w odstępach co najmniej 5 minut w razie potrzeby, do maksymalnej dawki 200 μg). Pacjentom losowo przypisano remimazolam, midazolam podawany według zasad dawkowania przyjętych lokalnie w Stanach Zjednoczonych lub placebo z możliwością doraźnego podania midazolamu w zależności od decyzji badacza.

Grupy otrzymujące remimazolam i placebo podlegały warunkom podwójnie ślepej próby, podczas gdy w grupie otrzymującej midazolam, z uwagi na odmienny schemat jego podawania, przydział leczenia był jawny. Po wstępnym podaniu fentanylu w ramach leczenia przeciwbólowego pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę 5,0 mg (2 ml) remimazolamu lub odpowiadającego mu placebo przez 1 minutę lub 1,75 mg midazolamu przez 2 minuty (albo 1,0 mg midazolamu w przypadku pacjentów w wieku ≥ 60 lat, osłabionych lub przewlekle chorych). W grupach remimazolamu i placebo dopuszczano podawanie dawek uzupełniających 2,5 mg (1 ml) w odstępach co najmniej 2 minut aż do osiągnięcia odpowiedniego poziomu sedacji i w razie potrzeby w celu jego utrzymania. W przypadku midazolamu dopuszczano podawanie dawek uzupełniających 1,0 mg przez 2 minuty w odstępach co 2 minuty (albo 0,5 mg w przypadku pacjentów w wieku ≥ 60 lat, osłabionych lub przewlekle chorych) w celu uzyskania i utrzymania odpowiedniego poziomu sedacji.

Liczbę podanych dawek uzupełniających i dawki całkowite remimazolamu, doraźnego midazolamu i fentanylu przedstawia Tabela 4.

Tabela 4: Liczba dawek uzupełniających i dawki całkowite remimazolamu, doraźnego midazolamu i fentanylu w badaniach klinicznych fazy III nad remimazolamem podawanym dożylnie (populacja analizy bezpieczeństwa)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Parametr (średnia ± odchylenie standardowe)	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (doraźny midazolam) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (doraźny midazolam) (N = 59)
Liczba dawek uzupełniających leku badanego	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Łączne dawki leku badanego [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Łączne dawki doraźnego midazolamu [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Łączne dawki fentanylu [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Populację analizy bezpieczeństwa stanowią wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku badanego.

Pierwszorzędowy punkt końcowy — pomyślny przebieg zabiegu — zdefiniowano jako spełnienie wszystkich następujących kryteriów:

- ukończenie zabiegu kolonoskopii lub bronchoskopii ORAZ
- brak zapotrzebowania na doraźny lek o działaniu sedacyjnym ORAZ
- brak zapotrzebowania na więcej niż 5 dawek leku badanego w jakimkolwiek 15-minutowym przedziale czasowym (w przypadku midazolamu: brak zapotrzebowania na więcej niż 3 dawki w jakimkolwiek 12-minutowym przedziale czasowym).

Zaobserwowano statystycznie istotne wyższe wskaźniki powodzenia dla różnicy między remimazolamem a placebo ($p < 0,0001$; tabele 5 i 6). Porównania między remimazolamem a midazolamem mają charakter opisowy i nie przeprowadzono oceny istotności. W specjalnym badaniu bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z grupy III/IV według ASA-PS — badaniu CNS7056-015 — uzyskano podobne wyniki; wskaźnik udanych zabiegów wyniósł 27/32 (84,4%) dla remimazolamu i 0% dla placebo.

Tabela 5: Wskaźniki udanych zabiegów w badaniach klinicznych fazy III nad remimazolamem podawanym dożylnie w przypadku czasu trwania zabiegu <30 minut (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grupa leczenia	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (doraźny midazolam) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (doraźny midazolam) (N = 58)
Powodzenie zabiegu (N [%])	272 (91,6%)	26 (26,0%)	1 (1,7%)	232 (82,9%)	22 (31,9%)	2 (3,5%)
Niepowodzenie zabiegu (N [%])	25 (8,4%)	74 (74,0%)	57 (98,3%)	48 (17,1%)	47 (68,1%)	56 (96,6%)
Podanie doraźnego leku o działaniu sedacyjnym [N]	9	63	55	38	37	53
Zbyt dużo dawek w przedziale czasowym [N]	17	55	42	10	10	10
Zabieg nieukończony [N]	7	2	1	9	5	3

Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Tabela 6: Wskaźniki udanych zabiegów w badaniach klinicznych fazy III nad remimazolamem podawanym dożylnie w przypadku czasu trwania zabiegu ≥ 30 minut (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grupa leczenia	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (dorażny midazolam) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (dorażny midazolam) (N = 5)
Powodzenie zabiegu (N [%])	0	0	0	18 (60,0%)	2 (50,0%)	1 (20,0%)
Niepowodzenie zabiegu (N [%])	1 (100%)	3 (100,0%)	2 (100%)	12 (40,0%)	2 (50,0%)	4 (80,0%)
Podanie dorażnego leku o działaniu sedacyjnym [N]	1	3	2	11	2	4
Zbyt dużo dawek w przedziale czasowym [N]	1	1	2	4	0	0
Zabieg nieukończony [N]	0	0	0	0	0	0

Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Profil pojawienia się i ustąpienia działania remimazolamu scharakteryzowano za pomocą drugorzędowych punktów końcowych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia, uwzględnionych w dwóch badaniach fazy III — CNS7056-006 i CNS7056-008. Czas do rozpoczęcia zabiegu był krótszy ($p < 0,01$) w grupie remimazolamu w porównaniu z grupą placebo (dorażnego midazolamu) (patrz Tabela 7). Czas do odzyskania przytomności przedstawiono w zależności od czasu trwania zabiegu (patrz Tabele 8 i 9).

Tabela 7: Czas do rozpoczęcia zabiegu w badaniach klinicznych fazy III nad remimazolamem podawanym dożylnie (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grupa leczenia	Remimazolam	Midazolam	Placebo (dorażny midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (dorażny midazolam)
Liczba pacjentów podlegających analizie	296	102	60	300	68	60
Mediana (95% CI)	4,0 (–, –)	19,0 (17,0; 20,0)	19,5 (18,0; 21,0)	4,1 (4,0; 4,8)	15,5 (13,8; 16,7)	17,0 (16,0; 17,5)
Min., maks.	0; 26	3; 32	11; 36	1; 41	3; 53	4; 29

Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Tabela 8: Czas do odzyskania przytomności w badaniach klinicznych fazy III nad remimazolamem podawanym dożylnie w przypadku czasu trwania zabiegu <30 minut (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grupa leczenia	Remimazolam	Midazolam	Placebo (doraźny midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (doraźny midazolam)
Czas do odzyskania pełnej przytomności ¹ od ostatniej dawki (minuty)						
Liczba pacjentów podlegających analizie	284	97	57	268	63	54
Mediana (95% CI)	13,0 (13,0; 14,0)	23,0 (21,0; 26,0)	29,0 (24,0; 33,0)	10,3 (9,8; 12,0)	18,0 (11,0; 20,0)	17,5 (13,0; 23,0)
Min., maks.	3; 51	5; 68	9; 81	1; 92	2; 78	5; 119
Czas do gotowości do wypisu ² od ostatniej dawki (minuty)						
Liczba pacjentów podlegających analizie	294	98	58	260	62	53
Mediana (95% CI)	51,0 (49,0; 54,0)	56,5 (52,0; 61,0)	60,5 (56,0; 67,0)	62,5 (60,0; 65,0)	70,0 (68,0; 87,0)	85,0 (71,0; 107,0)
Min., maks.	19; 92	17; 98	33; 122	15; 285	27; 761	40; 178
Czas do powrotu do normy ³ od ostatniej dawki (godziny)						
Liczba pacjentów podlegających analizie	292	95	54	230	56	46
Mediana (95% CI)	3,2 (3,0; 3,5)	5,7 (4,5; 6,9)	5,3 (3,3; 7,2)	5,4 (4,6; 6,2)	7,3 (5,2; 16,4)	8,8 (6,7; 17,0)
Min., maks.	0; 77	1; 34	1; 23	0; 46	1; 35	2; 30

Uwaga¹: Pełną przytomność definiuje się jako pierwszy z trzech kolejnych pomiarów w skali MOAA/S z wynikiem 5 po rozpoczęciu podawania ostatniej dawki leku badanego lub doraźnego.

Uwaga²: Gotowość do wypisu ustalano na podstawie badania chodu.

Uwaga³: Datę i godzinę „powrotu do normy” w subiektywnym odczuciu pacjenta ustalała pielęgniarka biorąca udział w badaniu w rozmowie telefonicznej w dniu 4 (+3/-1 dni) po zabiegu.

Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Tabela 9: Czas do odzyskania przytomności w badaniach klinicznych fazy III nad remimazolamem podawanym dożylnie w przypadku czasu trwania zabiegu ≥ 30 minut (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grupa leczenia	Remimazolam	Midazolam	Placebo (doraźny midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (doraźny midazolam)
Czas do odzyskania pełnej przytomności ¹ od ostatniej dawki (minuty)						
Liczba pacjentów podlegających analizie	1	3	2	30	4	5
Mediana (95% CI)	6,0 (nd.)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Min., maks.	6; 6	25; 28	21; 24	4; 114	16; 42	22; 123
Czas do gotowości do wypisu ² od ostatniej dawki (minuty)						
Liczba pacjentów podlegających analizie	1	3	2	29	4	5
Mediana (95% CI)	58,0 (nd.)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Min., maks.	58; 58	58; 74	52; 68	26; 165	38; 98	73; 157
Czas do powrotu do normy ³ od ostatniej dawki (godziny)						
Liczba pacjentów podlegających analizie	1	3	2	19	4	3
Mediana (95% CI)	3,3 (nd.)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,7; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Min., maks.	3; 3	7; 14	5; 6	3; 38	1; 5	4; 37

Uwaga¹: Pełną przytomność definiuje się jako pierwszy z trzech kolejnych pomiarów w skali MOAA/S z wynikiem 5 po rozpoczęciu podawania ostatniej dawki leku badanego lub doraźnego.

Uwaga²: Gotowość do wypisu ustalano na podstawie badania chodu.

Uwaga³: Datę i godzinę „powrotu do normy” w subiektywnym odczuciu pacjenta ustalała pielęgniarka biorąca udział w badaniu w rozmowie telefonicznej w dniu 4 (+3/-1 dni) po zabiegu.

Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Nd.: Nie dotyczy

Bezpieczeństwo kliniczne

W przypadku zabiegów trwających mniej niż 30 minut częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynikłych w trakcie leczenia wyniosła 80,9%, 90,8% i 82,3% odpowiednio w grupie remimazolamu, midazolamu i placebo. W przypadku zabiegów trwających 30 minut lub dłużej częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynikłych w trakcie leczenia wyniosła 87,1% w grupie remimazolamu oraz po 100% w grupach midazolamu i placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Byfavo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w sedacji (stosowanie u dzieci i młodzieży — patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Remimazolam podaje się drogą dożylną.

Dystrybucja

Średni okres półtrwania w fazie dystrybucji remimazolamu ($t_{1/2\alpha}$) wynosi 0,5 do 2 min. Objętość dystrybucji (V_z) remimazolamu wynosi 0,9 l/kg. Remimazolam i jego główny metabolit (CNS7054) w stopniu umiarkowanym (~90%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą.

Metabolizm

Remimazolam jest estrem, który szybko ulega przekształceniu przez zlokalizowany głównie w wątrobie enzym CES-1 w nieaktywny farmakologicznie metabolit w postaci pochodnej kwasu karboksylowego (CNS7054).

Głównym szlakiem metabolizmu remimazolamu jest konwersja do CNS7054, który następnie w niewielkim stopniu podlega dalszym przekształceniom w drodze hydroksylacji i glukuronidacji. Konwersja do CNS7054 katalizowana jest przez karboksyloesterazy wątrobowe (głównie typu 1A), bez znaczącego udziału enzymów cytochromu P-450.

Badania *in vitro* nie wykazały, aby remimazolam albo CNS7054 hamowały aktywność izoenzymów cytochromu P-450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 i CYP2C8. Nie obserwuje się indukcji głównych indukowalnych izoenzymów P-450 (1A2, 2B6 i 3A4) u człowieka. Badania *in vitro* nie wykazały istotnego klinicznie wpływu inhibitorów i substratów CES na metabolizm remimazolamu. Remimazolam nie był znaczącym substratem dla panelu ludzkich transporterów leków (OATP1B1, OATP1B3, BCRP i MDR1 [= glikoproteina P]). To samo dotyczy CNS7054, który badano pod kątem transportera MRP2-4. Z kolei CNS7054 okazał się substratem dla MDR1 i BCRP. Remimazolam i CNS7054 nie wykazywały wcale albo wykazywały bardzo nieznaczne hamowanie ludzkich transporterów leków, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP i MDR1.

Eliminacja

Remimazolam wykazuje średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) od 7 do 11 minut. Klirens jest wysoki (68 ± 12 l/h) i niezwiązany z masą ciała. U zdrowych osób co najmniej 80% dawki remimazolamu zostaje wydalone z moczem jako CNS7054 w ciągu 24 godzin. W moczu wykrywa się jedynie śladowe ilości (<0,1%) remimazolamu w postaci niezmienionej.

Liniiowość

Stosunek dawki remimazolamu do maksymalnego stężenia remimazolamu w osoczu ($C_{\max}$) i całkowitej ekspozycji ($AUC_{0-\infty}$) u ochotników sugeruje zależność proporcjonalną od dawki w zakresie dawek od 0,01 do 0,5 mg/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono istotnego wpływu wieku na farmakokinetykę remimazolamu podanego w ramach sedacji zabiegowej (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka remimazolamu nie była zmieniona u pacjentów z łagodną do schyłkowej niewydolnością nerek niewymagającą dializy (w tym pacjentów z GFR <15 ml/min) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ciężka niewydolność wątroby powodowała obniżenie klirensu, a w konsekwencji wydłużenie procesu wybudzania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Następującego działania niepożądanego nie stwierdzono w badaniach klinicznych, ale obserwowano je u zwierząt, którym podawano we wlewie roztwór przeznaczony do dawkowania o stężeniach zbliżonych do tych stosowanych w praktyce klinicznej:

Zmiany pierwotne powstałe w wyniku mechanicznego podrażnienia ściany naczynia w momencie wkłucia mogą się nasilić pod wpływem stężeń remimazolamu przekraczających od 1 do 2 mg/ml (wlew) lub przekraczających 5 mg/ml w przypadku podania w bolusie.

Reprodukcja i rozwój

Badania toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzone z wykorzystaniem maksymalnej dawki tolerowanej nie wykazały wpływu na płodność żadnej z płci ani na parametry funkcji rozrodczych. W badaniach embriotoksyczności na szczurach i królikach, nawet przy największych dawkach, które wykazywały toksyczność dla matki, obserwowano jedynie marginalne działanie embriotoksyczne (zmniejszona masa płodu i nieznaczny wzrost częstości resorpcji wczesnych i całkowitych).

Remimazolam i jego główny metabolit są wydalone do mleka matki u szczurów i królików. Główny, nieaktywny metabolit CNS7054 wykrywany był w osoczu osesków króliczych, niemniej nie wiadomo, czy remimazolam przedostaje się wraz z mlekiem do organizmu karmionych młodych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dekstran 40 do wstrzykiwań

Laktoza jednowodna

Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodności pomiędzy produktem Byfavo a podawanymi jednocześnie roztworami mogą wywołać wytrącanie substancji i (lub) mętnienie, co z kolei może spowodować okluzję miejsca dostępu naczyniowego. Produkt Byfavo wykazuje niezgodność z roztworem Ringera z mleczanami (zwanym również złożonym roztworem mleczanu sodu lub roztworem Hartmanna), octanowym roztworem Ringera oraz wodorowęglanowym roztworem Ringera do infuzji a także innymi roztworami zasadowymi, ponieważ rozpuszczalność produktu jest niska przy pH równym 4 lub wyższym.

Nie mieszać ani nie podawać tego produktu leczniczego jednocześnie i za pomocą tego samego przewodu infuzyjnego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

4 lata

Stabilność po rekonstytucji

Produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu, chyba że metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczania eliminuje ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie ma specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

Należy przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i kapsłem aluminiowym z niebieskim polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1x10 fiołek w opakowaniu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia

Rekonstytucję produktu Byfavo należy przeprowadzać przed podaniem w warunkach aseptycznych. Produkt Byfavo należy rekonstruować, dodając 8,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Roztwór po rekonstytucji jest przejrzysty, bezbarwny do bladożółtego, praktycznie wolny od widocznych cząstek stałych i zawiera 2,5 mg/ml remimazolamu. Roztwór należy wyrzucić w przypadku zaobserwowania widocznych cząstek stałych lub przebarwienia. Produkt leczniczy Byfavo jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Po otwarciu fiołki jej zawartość należy od razu zużyć (patrz punkt 6.3). Instrukcja podawania leku — patrz punkt 4.2.

Podawanie z innymi płynami

Po rekonstytucji produktu leczniczego Byfavo w roztworze chlorku sodu (0,9%) wykazano jego zgodność z:

wlewem dożylnym 5% m/V roztworu glukozy,

20% m/V roztworem glukozy do infuzji,

0,45% m/V roztworem chlorku sodu i 5% m/V roztworem glukozy do infuzji,

wlewem dożylnym 0,9% m/V roztworu chlorku sodu,

roztworem Ringera (sodu chlorek 8,6 g/l, potasu chlorek 0,3 g/l, wapnia chlorek dwuwodny 0,33 g/l).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1505/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MM/RRRR

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byfavo 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera remimazolamu benzenosulfonian w ilości odpowiadającej 50 mg remimazolamu.

Po rekonstytucji każdy mililitr koncentratu zawiera 5 mg remimazolamu.

Do osiągnięcia stężenia końcowego 1–2 mg wymagane jest rozcieńczenie.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 198 mg dekstranu 40 do wstrzykiwań.

Pełny wykaz substancji pomocniczych — patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Proszek o barwie białej lub białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Remimazolam 50 mg jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów do dożylną indukcji i utrzymania znieczulenia ogólnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Remimazolam może być podawany wyłącznie w szpitalach lub odpowiednio wyposażonych placówkach ambulatoryjnych przez lekarzy doświadczonych w znieczulaniu.

Czynność krążeniową i oddechową pacjenta należy stale monitorować (np. za pomocą elektrokardiografii [EKG], pulsoksymetrii). Sprzęt do udrożnienia dróg oddechowych i wentylacji i innych rodzajów resuscytacji musi być natychmiast dostępny (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawka produktu Byfavo powinna zostać indywidualnie oparta na odpowiedzi pacjenta i zastosowanej premedykacji.

W skojarzeniu z produktem Byfavo zazwyczaj podaje się dodatkowe opioidowe produkty znieczulające.

Indukcja znieczulenia

Prędkość infuzji remimazolamu należy ustawić na 6 mg/min. i odmierzać zgodnie z odpowiedzią pacjenta, dopóki oznaki kliniczne nie wskażą początku działania znieczulenia oraz, w razie potrzeby, można ją zwiększyć do 12 mg/min.

Większość dorosłych pacjentów będzie wymagać podania 10–40 mg produktu Byfavo.

Utrzymanie znieczulenia

Znieczulenie utrzymuje się poprzez podawanie remimazolamu w infuzji ciągłej.

Zalecaną dawką początkową do utrzymania znieczulenia jest 1 mg/min remimazolamu w przedziale 0,1–2,5 mg/min na podstawie osądu klinicznego w celu utrzymania znieczulenia na zadowalającym poziomie.

W celu utrzymania znieczulenia w trakcie infuzji, można podać dodatkowe bolusy 6 mg w ciągu jednej minuty zgodnie z wymaganiami klinicznymi. W ciągu 60 min można podać maksymalnie trzy (3) bolusy w odstępie co najmniej 5 min.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku, pacjenci w grupie III–IV według klasyfikacji Statusu Fizycznego Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA-PS) i pacjenci o masie ciała <50 kg
Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci w grupie III–IV według ASA-PS mogą być podatniejsi na działanie produktów leczniczych wykazujących działanie znieczulające. Przed podaniem remimazolamu szczególne znaczenie ma zatem uważna ocena stanu ogólnego pacjentów w wieku ≥ 65 lat i (lub) należących do grupy III–IV według ASA-PS, zwłaszcza tych o niskiej masie ciała (<50 kg), aby podjąć właściwą decyzję dotyczącą indywidualnego dostosowania dawki u tych pacjentów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć podanie niższej dawki początkowej w ramach wskazanego zakresu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek dowolnego stopnia (w tym u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego [GFR] <15 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Enzym metabolizujący remimazolam (karboksyloesteraza 1 [CES-1]) występuje przede wszystkim w wątrobie, a kolejne stadia zaburzeń czynności wątroby wpływają na klirens remimazolamu (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (5 i 6 punktów w skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (od 10 do 15 punktów w skali Childa-Pugha; dane na podstawie zaledwie 3 pacjentów w badaniach klinicznych) efekt kliniczny może być silniejszy i dłużej trwający niż u zdrowych osób. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u tych pacjentów, ale należy zwrócić szczególną uwagę na rozłożenie w czasie kolejnych dawek i zachować ostrożność, zwiększając dawkę remimazolamu aż do osiągnięcia efektu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remimazolamu u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do <18 lat. Dane nie są dostępne.

Inne grupy pacjentów

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności remimazolamu u pacjentów poddawanych operacjom na otwartym mózgu oraz u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami poznawczymi. Dane nie są dostępne.

Sposób podania

Podanie dożylnie. Przed użyciem remimazolamu należy go poddać rekonstytucji i rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem oraz podawania z innymi płynami — patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne benzodiazepiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Niestabilna miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane o podłożu krążeniowo-oddechowym

W związku ze stosowaniem remimazolamu zgłaszano działania niepożądane o podłożu krążeniowo-oddechowym, w tym depresję oddechową, bradykardię i niedociśnienie tętnicze. Podawanie remimazolamu może wiązać się z przejściowym wzrostem częstości akcji serca (od 10 do 20 uderzeń na minutę), który pojawia się już 30 sekund po rozpoczęciu dawkowania. Temu wzrostowi częstości akcji serca towarzyszy spadek ciśnienia tętniczego, co może zaburzać korekcję odstępu QT względem rytmu serca i przekładać się na niewielkie wydłużenie QTcF w pierwszych kilku minutach po podaniu.

Szczególne ostrożności należy zachować w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowej lub czynności serca oraz pacjentów o gorszym ogólnym stanie zdrowia (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie opioidów

Jednoczesne zastosowanie remimazolamu i opioidów może wywołać depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów stosujących opioidy od dłuższego czasu; nie należy oczekiwać, że działanie to ulegnie złagodzeniu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie alkoholu i (lub) produktów działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Należy unikać jednoczesnego stosowania remimazolamu z alkoholem lub produktami działającymi hamująco na OUN. Nie należy spożywać alkoholu na 24 godziny przed podaniem remimazolamu. Takie jednoczesne stosowanie może nasilić kliniczne działanie remimazolamu, w tym prowadzić do silnej sedacji lub istotnej klinicznie depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Przewlekłe stosowanie produktów działających hamująco na OUN

Pacjenci otrzymujący przewlekłe leczenie benzodiazepinami (np. w terapii bezsenności lub zaburzeń lękowych) mogą wykształcić tolerancję na sedacyjne i nasenne działanie remimazolamu. Może być wówczas konieczna większa łączna dawka remimazolamu, aby osiągnąć odpowiedni poziom znieczulenia. Podobny efekt obserwuje się również w przypadku innych produktów działających hamująco na OUN. Zaleca się przestrzeganie schematu dostosowania dawki opisanego w punkcie 4.2 i jej zwiększanie w zależności od odpowiedzi pacjenta aż do uzyskania pożądanej głębokości znieczulenia (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie

Remimazolam powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny, przeszkolony w podawaniu produktów wykazujących działanie znieczulające, w warunkach pełnej dostępności sprzętu

monitorującego i wspomagającego czynność oddechową oraz krążenie. Personel odpowiedzialny za podanie leku musi być odpowiednio wyszkolony w zakresie rozpoznawania spodziewanych działań niepożądanych i postępowania w przypadku ich wystąpienia, w tym w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej (patrz punkt 4.2). Lekarz powinien także mieć na uwadze typowy czas, który jest potrzebny na ustąpienie działania remimazolamu i stosowanych jednocześnie opioidów, stwierdzony w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) i mogący się różnić w zależności od pacjenta. Pacjentów należy uważnie monitorować, dopóki fachowy personel medyczny nie uzna, że odzyskali oni sprawność w wystarczającym stopniu.

Amnezja

Remimazolam może wywoływać amnezję następczą. Przedłużająca się amnezja może stwarzać problemy u pacjentów ambulatoryjnych, którzy mają zostać wypisani po zabiegu. Po otrzymaniu remimazolamu pacjenci powinni zostać zbadani i wypisani ze szpitala lub gabinetu lekarskiego przez swojego lekarza z odpowiednimi zaleceniami oraz wsparciem.

Zaburzenia czynności wątroby

Działanie kliniczne może być silniejsze i dłuższe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z uwagi na zmniejszenie klirensu (patrz punkt 5.2). Tacy pacjenci mogą być podatniejsi na depresję oddechową (patrz punkt 4.8).

Miastenia

Należy zachować szczególną ostrożność przy podawaniu remimazolamu pacjentowi z miastenią (patrz punkt 4.3).

Nadużywanie produktów odurzających i uzależnienie fizyczne

Stosowanie remimazolamu może prowadzić do jego nadużywania i fizycznego uzależnienia się od niego. Należy to wziąć pod uwagę, przepisując lub podając remimazolam, jeśli istnieje obawa co do zwiększonego ryzyka niewłaściwego stosowania lub nadużywania.

Majaczenie

Pooperacyjne majaczenie i powiązane zdarzenia neuropsychiatryczne występują ze zgłaszaną częstością od 4 do 53,3% według różnych opublikowanych badań z zastosowaniem produktów sedacyjnych i znieczulających stosowanych podczas operacji lub do głębokiej sedacji w intensywnej opiece medycznej. Czynniki ryzyka obejmują między innymi podeszły wiek, występujące wcześniej zaburzenia poznawcze, długość i głębokość znieczulenia lub sedacji, zastosowanie wyższych dawek dłużej działających benzodiazepin, zaburzenia metaboliczne, takie jak cukrzyca, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, niedotlenienie, hiperkapnia, niedociśnienie lub zakażenia. Mimo iż nie jest jasne, czy remimazolam może sam wywoływać pooperacyjne majaczenie lub przyczyniać się do jego wystąpienia, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę. W przypadku wystąpienia pooperacyjnego majaczenia, oprócz zastosowania odpowiedniego leczenia samego majaczenia, należy odpowiednio leczyć wszystkie występujące czynniki ryzyka. Pacjentów nie należy zwalniać przed pełnym powrotem funkcji poznawczych ze względu na potencjalne ryzyko związane na przykład z wypadkami.

Reakcje paradoksalne

Przy stosowaniu benzodiazepin zgłaszano reakcje paradoksalne takie jak pobudzenie, mimowolne ruchy (w tym drgawki toniczno-kloniczne lub drżenie mięśni), hiperaktywność, wrogość, reakcje złości, agresja, pobudzenie napadowe i ataki. Prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji była większa u pacjentów w podeszłym wieku, przy zastosowaniu wysokich dawek i (lub) w przypadku szybkiego podania wstrzyknięcia.

Przedłużone działanie produktu leczniczego

Przedłużone działanie remimazolamu (sedacja, czas do powrotu orientacji) obserwowano po operacji u niektórych pacjentów po zakończeniu podawania ramimazolamu. Występowało to częściej u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku > 65 lat), u pacjentów w grupie III-IV według klasyfikacji ASA oraz u pacjentów otrzymujących wyższe dawki remimazolamu w ciągu ostatniej godziny znieczulenia (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 198 mg dekstranu 40 do wstrzykiwań w każdej fiolce 50 mg. Dekstrany mogą u niektórych pacjentów wywoływać reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Remimazolam jest metabolizowany przez CES typu 1A. Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji. Dane pochodzące z badań *in vitro* podsumowano w punkcie 5.2.

Interakcje farmakodynamiczne

Nasilona sedacja przy zastosowaniu produktów działających hamująco na OUN i opioidów
Jednoczesne podawanie remimazolamu z opioidami i produktami działającymi hamująco na OUN, w tym z alkoholem, może doprowadzić do nasilenia sedacji i do depresji krążeniowo-oddechowej. Można tu wymienić pochodne opioidów (stosowane jako leki przeciwbólowe, przeciwkaszlowe lub stosowane w terapii substytucyjnej), leki przeciwpsychotyczne, inne benzodiazepiny (stosowane jako leki przeciwlękowe lub nasenne), barbiturany, propofol, ketaminę, etomidat, leki przeciwddepresyjne o działaniu uspokajającym, starsze leki przeciwhistaminowe będące antagonistami receptora H1 oraz działające osłódkowo przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze.

Jednoczesne zastosowanie remimazolamu i opioidów może wywołać głęboką sedację i depresję oddechową. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania depresji oddechowej i głębokości sedacji/znieczulenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Na 24 godziny przed podaniem remimazolamu nie należy spożywać alkoholu, ponieważ może on znacznie nasilić działanie sedacyjne remimazolamu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie do stosowania remimazolamu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania pod względem toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności nie zaleca się stosowania produktu Byfavo w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy remimazolam i jego główny metabolit (CNS7054) są wydalone do mleka ludzkiego. Dostępne dane toksykologiczne z badań na zwierzętach wskazują na wydzielanie remimazolamu i CNS7054 do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i niemowląt, dlatego nie zaleca się stosowania remimazolamu u matek karmiących. W przypadku konieczności zastosowania remimazolamu zaleca się przerwanie karmienia na 24 godziny po zakończeniu podawania.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu remimazolamu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na zachowania reprodukcyjne ani płodność po podaniu remimazolamu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Remimazolam wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przed podaniem remimazolamu pacjentowi należy ostrzec, aby nie prowadził pojazdu ani nie obsługiwał maszyn do momentu całkowitego ustąpienia działania leku. Decyzję, kiedy pacjent może zostać wypisany do domu lub powrócić do normalnych czynności, powinien podejmować lekarz. Przy wypisie do domu pacjent powinien otrzymać odpowiednie zalecenia i wsparcie (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane u pacjentów otrzymujących remimazolam dożylnie do znieczulenia ogólnego to niedociśnienie tętnicze (51%), nudności (22,1%), wymioty (15,2%) i bradykardia (12,8%). Należy przedsięwziąć środki bezpieczeństwa, aby móc odpowiednio zareagować w razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego i bradykardii w praktyce klinicznej (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z dożylnym podawaniem remimazolamu obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych w ramach znieczulenia ogólnego wymieniono w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów narządów MedDRA i częstością występowania. W ramach każdej kategorii częstości działania niepożądane są uporządkowane według stopnia ciężkości. Przyjęto następujące kategorie częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Zaburzenia układu odpornościowego nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia psychiatryczne często	Pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego często	ból głowy zawroty głowy
Zaburzenia serca bardzo często	bradykardia ^{1*}
Zaburzenia naczyniowe bardzo często	niedociśnienie tętnicze ^{2*}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia często niezbyt często	depresja oddechowa ^{3*} czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit bardzo często bardzo często niezbyt często	nudności wymioty glossoptoza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania często często niezbyt często	dreszcze przedłużone działanie leku ^{4*} hipotermia

¹ Bradykardia obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: bradykardia, bradykardia zatokowa i obniżenie częstości akcji serca.

² Niedociśnienie tętnicze obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: niedociśnienie śródoperacyjne, niedociśnienie pooperacyjne, spadek ciśnienia krwi, spadek średniego tętniczego ciśnienia krwi, niedociśnienie ortostatyczne oraz nietolerancja ortostatyczna.

³ Depresja oddechowa obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: hipoksja, obniżenie częstości oddechów, duszność, zmniejszenie saturacji tlenem, spływanie oddechu (hypopnoe), depresja oddechowa i zaburzenia oddychania.

⁴ Przedłużone działanie leku obejmuje następujące zaobserwowane zdarzenia: opóźnione ustąpienie znieczulenia, senność i przedłużone działania produktu leczniczego.

* Patrz opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych.

Zgłaszane działania niepożądane: niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i bradykardia to terminy zbiorcze obejmujące grupę zdarzeń (patrz przypisy od 1 do 3 pod Tabelą 1); częstość występowania tych zdarzeń zgłoszonych u co najmniej 1% pacjentów, którzy otrzymywali remimazolam, jest przedstawiona w Tabeli 2 poniżej według stopnia ciężkości:

Tabela 2: Wybrane działania niepożądane

Działanie niepożądane Użyty termin	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie
Bradykardia			
Bradykardia	6,1%	3,7%	0,3%
Obniżenie tętna	1,2%	0,6%	0%
Niedociśnienie			
Obniżenie ciśnienia krwi	18%	2,1%	0%
Niedociśnienie	14,8%	9,7%	0,6%
Obniżenie średniego ciśnienia tętniczego	3%	0,1%	0%
Niedociśnienie śródooperacyjne	2,5%	0,6%	0%
Depresja oddechowa			
Zmniejszenie saturacji tlenem	3,7%	0,7%	0,3%
Hipoksja	3%	0,3%	0%

Inne specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku lub pacjenci w grupie III–IV według ASA-PS

Zdarzenia sercowo-oddechowe

W kontrolowanych badaniach dotyczących znieczulenia ogólnego pacjenci w wieku ≥ 65 lat częściej niż ci w wieku poniżej 65 lat doświadczali zdarzeń określanych zbiorczymi terminami niedociśnienie tętnicze (64,2% w porównaniu z 35,4%) i depresja oddechowa (11,6% w porównaniu z 5,8%) i bradykardia (19% w porównaniu z 4,5%). Pacjenci w grupie III–IV według ASA-PS również częściej wykazywali niedociśnienie tętnicze (70,2% w porównaniu z 32,6%) i depresję oddechową (15,7% w porównaniu z 2,4%) i bradykardia (18,1% w porównaniu do 6,9%) niż osoby w grupie I–II według ASA-PS (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Przedłużona sedacja

W badaniach kontrolowanych zdarzenie należące do kategorii przedłużonego działania leku występowały częściej (11% w porównaniu do 2,3%) u pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu w wieku ≥ 65 lat niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Przedłużone działanie leku występowało również częściej u pacjentów w grupie III–IV według ASA-PS (12,7% w porównaniu do 1,2% niż u pacjentów w grupie I–II według ASA-PS (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Depresję oddechową (hipoksję/zmniejszenie saturacji tlenem) stwierdzono u 2 z 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i u 1 z 3 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby biorących udział w badaniu klinicznym dedykowanym ocenie remimazolam w niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania remimazolamu mają zazwyczaj postać nasilenia jego działania farmakologicznego i może im towarzyszyć jeden lub więcej spośród następujących objawów przedmiotowych: niedociśnienie tętnicze, bradykardia i depresja oddechowa.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania

Parametry życiowe pacjenta należy monitorować i włączyć odpowiednie leczenie wspomagające w zależności od stanu klinicznego pacjenta, w tym zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednią wentylację i zapewnić odpowiedni dostęp dożylny. W szczególności pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego dotyczącego działań niepożądanych ze strony układu krążeniowo-oddechowego lub OUN.

Flumazenil, swoisty antagonist receptor benzodiazepinowy, jest wskazany do podawania w celu całkowitego lub częściowego odwrócenia działania sedacyjnego benzodiazepin i może być stosowany w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia przedawkowania remimazolamu.

Flumazenil stanowi lek wspomagający i nie zastępuje odpowiedniego postępowania w przypadku przedawkowania benzodiazepin. Flumazenil znosi jedynie działanie benzodiazepin, ale nie innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych, np. opioidów.

Przez odpowiedni czas po podaniu flumazenilu pacjentów należy monitorować pod kątem nawrotu sedacji, depresji oddechowej i innych resztkowych działań benzodiazepin. Ponieważ jednak okres półtrwania flumazenilu w fazie eliminacji jest podobny jak w przypadku remimazolamu, ryzyko nawrotu sedacji po podaniu flumazenilu jest niskie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, nasenne i uspokajające, kod ATC: N05CD14.

Mechanizm działania

Remimazolam to bardzo krótko działający benzodiazepinowy lek o działaniu sedacyjnym/nasennym. Działanie remimazolamu na OUN zależy od podanej dożylnie dawki oraz od ewentualnej obecności innych produktów leczniczych. Remimazolam przyłącza się z dużym powinowactwem do miejsc wiążących benzodiazepiny w receptorach kwasu γ -aminomasłowego typu A [$GABA_A$], natomiast jego metabolit w postaci pochodnej kwasu karboksylowego (CNS7054) wykazuje około 300 razy mniejsze powinowactwo wobec tych receptorów. Remimazolam nie wykazuje wyraźnej selektywności w stosunku do podtypów receptorów $GABA_A$.

Działanie farmakodynamiczne

Głównym działaniem farmakodynamicznym remimazolamu jest sedacja i hipnoza.

Sedację obserwuje się już od 1 do 2 minut po podaniu, począwszy od pojedynczych dawek bolusowych wynoszących od 0,05 do 0,075 mg/kg u zdrowych młodych osób dorosłych. Indukcja łagodnej do umiarkowanej sedacji pojawia się przy stężeniach w osoczu wynoszących około 0,2 μ g/ml. Utratę świadomości obserwuje się przy dawkach 0,1 mg/kg (osoby w podeszłym wieku) lub 0,2 mg/kg (zdrowe młode osoby dorosłe) i przy stężeniach w osoczu wynoszących około 0,65 μ g/ml. Podczas podtrzymywania znieczulenia stężenia remimazolamu na ogół utrzymują się w przedziale 1 μ g/ml przy jednoczesnym podaniu remifentanilu. Czas do osiągnięcia pełnej przytomności wynosił 10 minut dla dawki 0,075 mg/kg remimazolamu.

Remimazolam może wywoływać po podaniu amnezję następczą, dzięki której pacjenci nie pamiętają zdarzeń z przebiegu procedury.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność remimazolamu stwierdzono na podstawie dwóch kluczowych badań — CNS7056-022 i ONO-2745-05, przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów (w wieku od 20 do 91 lat) z grup I–IV według ASA-PS, u których przeprowadzono planowe zabiegi chirurgiczne. Baza danych dla remimazolamu uwzględnia dodatkowe badania kliniczne kontrolowane propofolem (CNS7056-010 i CNS7056-011).

ONO-2745-05: było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy IIb/III prowadzonym w grupach równoległych dotyczącym remimazolamu w porównaniu z propofolem u pacjentów chirurgicznych zaklasyfikowanych do grupy I lub II według ASA poddawanych znieczuleniu ogólnemu prowadzonym w Japonii. Remimazolam podawano w dawce 6 (n=158) lub 12 mg/kg/h (n=156) w ciągłej infuzji dożylniej do utraty przytomności. Po utracie przytomności rozpoczynano podawanie ciągłej infuzji dożylniej w dawce 1 mg/kg/h, po czym prędkość infuzji odpowiednio dostosowywano (maksymalna dopuszczalna dawka – 2 mg/kg/h) na podstawie monitorowania ogólnego stanu poszczególnych uczestników do zakończenia operacji.

CNS7056-022: było to badanie potwierdzające prowadzone w Europie w celu stwierdzenia równoważnej skuteczności i większej stabilności hemodynamicznej remimazolamu w porównaniu z propofolem w celu indukcji i utrzymania ogólnego znieczulenia podczas operacji planowej u pacjentów zaklasyfikowanych do grupy III lub IV według ASA. Pacjenci zostali losowo przypisani do grupy otrzymującej remimazolam (n=270) lub propofol (n=95). Remimazolam podawano w dawce 6 mg/min przez 3 min, a następnie 2,5 mg/min przez 7 min i 1,5 mg/min przez dodatkowych 10 min. Następnie znieczulenie ogólne utrzymywano przy prędkości infuzji 1 mg/min z korektami w zakresie 0,7–2,5 mg/min na podstawie monitorowania ogólnego stanu poszczególnych uczestników do zakończenia operacji.

Główne punkty końcowe w głównych badaniach klinicznych były następujące:

- Odsetek czasu utrzymania znieczulenia ogólnego według wskaźnika Narcotrend (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Zdolność funkcjonalna produktu do znieczulenia ogólnego oceniana na podstawie 3 zmiennych: „wybudzenie lub przypomnienie śródoperacyjne”, „konieczność zastosowania sedacji ratunkowej przy zastosowaniu innych leków o działaniu sedacyjnym” i „ruch ciała” (ONO-2745-05).

Główny punkt końcowy został osiągnięty w obu badaniach klinicznych (patrz Tabela 3). Wszystkie dawki remimazolamu wykazały równoważną skuteczność wobec propofolu.

Tabela 3: Główne punkty końcowe w głównych badaniach klinicznych

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Skuteczność jako produkt do znieczulenia ogólnego	-	-	100%	100%	100%
Średni czas według wskaźnika Narcotrend ≤ 60	95%	99%	-	-	-

Dawka indukcyjna 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) lub 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

W badaniu CNS7056-022 stabilność hemodynamiczna oceniana jako bezwzględna lub względna wartość niedociśnienia i stosowanie leków wazopresyjnych była najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym. U pacjentów, którzy otrzymali remimazolam wystąpiło mniej zdarzeń średniego ciśnienia tętniczego (MAP) utrzymującego się 1 min poniżej 65 mmHg i mniej zdarzeń związanych z podaniem produktu wazopresyjnego.

Tabela 4: Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu klinicznym fazy III CNS7056-022

Punkt końcowy	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP <65 mmHg od rozpoczęcia podawania BPL do 15 minut po pierwszym nacięciu skóry przez 1 minutę, Liczba zdarzeń Średnia ± odchylenie standardowe CI 95% Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna) Różnica najmniejszych kwadratów pomiędzy metodami leczenia (95% CI)	 6,62 ± 6,604 (5,83 do 7,41) 5 (2, 10)	 8,55 ± 8,944 (6,75 do 10,4) 6 (3, 11)
Stosowanie norepinefryny Bolusy norepinefryny lub infuzja lub ciągła infuzja przez 2 minuty, Liczba zdarzeń Średnia ± odchylenie standardowe (SDV) CI 95% Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna) Różnica najmniejszych kwadratów pomiędzy metodami leczenia (95% CI)	 14,06 ± 13,540 (12,4 do 15,7) 12 (0, 63)	 19,86 ± 14,560 (16,9 do 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg I/LUB stosowanie norepinefryny Liczba zdarzeń Średnia ± odchylenie standardowe (SDV) CI 95% Mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna) Różnica najmniejszych kwadratów pomiędzy metodami leczenia (95% CI)	 20,68 ± 16,444 (18,7 do 22,6) 21 (0, 68)	 28,41 ± 17,468 (24,9 do 31,9) 30 (0, 75)

BPL = badany produkt leczniczy; MAP = średnie ciśnienie tętnicze

Profil pojawienia się i ustąpienia działania remimazolamu scharakteryzowano za pomocą drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w głównych badaniach klinicznych. W każdym badaniu punkty czasowe dotyczących czasu do odzyskania przytomności były nieco dłuższe w grupach, które otrzymały ramimazolam niż w grupie, która otrzymała propofol (Tabela 5).

Tabela 5: Punkty końcowe dotyczące indukcji i odzyskania przytomności w badaniach klinicznych fazy III

Mediana czasu	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Punkty końcowe indukcji					
- Czas do utraty przytomności	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Pacjenci (n)	268	95	150	150	75
95% CI	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
Min; Maks.	ND.	ND.	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Punkty końcowe dotyczące odzyskania przytomności Czas od przerwania podawania BPL [§] do					
- Ekstubacji	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Pacjenci (n)	263	95	150	150	75
95% CI	11 – 13 min	10 – 12 min	ND.	ND.	ND.
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	ND.	ND.	ND.
Min; Maks	ND.	ND.	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Wybudzenia [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Pacjenci (n)	257	95	150	150	75
95% CI	13 – 17 min	10 – 13 min	ND.	ND.	ND.
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	ND.	ND.	ND.
Min; Maks	ND.	ND.	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientacji ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Pacjenci (n)	262	95	149	149	75
95% CI	47 – 61 min	27 – 33 min	ND.	ND.	ND.
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	ND.	ND.	ND.
Min; Maks	ND.	ND.	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Zmodyfikowany wynik Alderte ≥ 9	53 min	37 min			
Pacjenci (n)	260	94			
95% CI	44 – 58 min	28 – 45 min	ND.	ND.	ND.
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
...Min; Maks	ND.	ND.			
- Opuszczenie sali operacyjnej			25 min	25 min	16 min
Pacjenci (n)			150	150	75
95% CI	ND	ND	ND.	ND.	ND.
Q1; Q3			ND.	ND.	ND.
Min; Max			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Dawki indukcyjne remimazolamu (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h lub (3) 12 mg/kg/h, (4) dawka propofolu o mocy równoważnej dawce remimazolamu

ONO-2745-05: otwarcie oczu; CNS7056-022: reakcja na polecenie werbalne (MOAA/S ≥ 4)

ONO-2745-05: podanie daty urodzenia; CNS7056-022: orientacja dotycząca miejsca, czasu, sytuacji i osoby

§ Badany product leczniczy

Bezpieczeństwo kliniczne

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynikłych w trakcie leczenia w badaniach kontrolowanych propofolem wyniosła 90,7% odpowiednio w grupach z niską dawką indukcyjną remimazolamu, midazolamu, 83,7% w grupach z wysoką dawką indukcyjną remimazolamu i 92,5% w grupach otrzymujących propofol. W szczególności częstość występowania hemodynamicznych zdarzeń niepożądanych była niższa w grupach remimazolamu placebo porównaniu z grupami otrzymującymi propofol (Tabela 6).

Tabela 6: Liczba pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w postaci braku stabilności hemodynamicznej w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących propofolu

Łączna liczba pacjentów	remimazolam N=671	propofol N=226
Liczba pacjentów ze zdarzeniami		
Niedociśnienie n (n/N%) [95%CI]	344 (51,3%) [47,5-55,0]	150 (66,4%) [59,0-72,2]
Bradykardia n (n/N%) [95%CI]	96 (14,3%) [11,9-17,2]	50 (22,1%) [17,2-28,0]

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Byfavo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w znieczuleniu ogólnym (stosowanie u dzieci i młodzieży — patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Remimazolam podaje się drogą dożylną.

Dystrybucja

Średni okres półtrwania w fazie dystrybucji remimazolamu ($t_{1/2\alpha}$) wynosi 0,5 do 2 min. Jego objętość dystrybucji (V_d) wynosi 0,9 l/kg. Remimazolam i jego główny metabolit (CNS7054) w stopniu umiarkowanym (~90%) wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą.

Metabolizm

Remimazolam jest lekiem estrowym, który szybko zmienia się w farmakologicznie nieaktywny metabolit kwasu karboksylowego (CNS7054) za pomocą CES-1, który głównie mieści się w wątrobie. Głównym szlakiem metabolizmu remimazolamu jest konwersja do CNS7054, który następnie w niewielkim stopniu podlega dalszym przekształceniom w drodze hydroksylacji i glukuronidacji. Konwersja do CNS7054 katalizowana jest przez karboksyloesterazy wątrobowe (głównie typu 1A), bez znaczącego udziału enzymów cytochromu P-450.

Badania *in vitro* nie wykazały, aby remimazolam albo CNS7054 hamowały aktywność izoenzymów cytochromu P-450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 i CYP2C8. Nie obserwuje się indukcji głównych indukowalnych izoenzymów P-450 (1A2, 2B6 i 3A4) u człowieka. Badania *in vitro* nie wykazały istotnego klinicznie wpływu inhibitorów i substratów CES na metabolizm remimazolamu. Remimazolam nie był znaczącym substratem dla panelu ludzkich transporterów leków (OATP1B1, OATP1B3, BCRP i MDR1 [= glikoproteina P]). To samo dotyczy CNS7054, który badano pod kątem transportera MRP2-4. Z kolei CNS7054 okazał się substratem dla MDR1 i BCRP. Remimazolam i CNS7054 nie wykazywały wcale albo wykazywały bardzo nieznaczne hamowanie ludzkich transporterów leków, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP i MDR1.

Eliminacja

Remimazolam wykazuje średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) od 7 do 11 minut. Symulowany okres półtrwania zależny od kontekstu po infuzji trwającej 4 h wynosi $6,6 \pm 2,4$ minuty. Klirens jest wysoki (68 ± 12 l/h) i niezwiązany z masą ciała. U zdrowych osób co najmniej 80% dawki remimazolamu zostaje wydalone z moczem jako CNS7054 w ciągu 24 godzin. W moczu wykrywa się jedynie śladowe ilości ($<0,1\%$) remimazolamu w postaci niezmienionej.

Liniiowość

Stosunek dawki remimazolamu do maksymalnego stężenia remimazolamu w osoczu ($C_{\max}$) i całkowitej ekspozycji ($AUC_{0-\infty}$) u ochotników sugeruje zależność proporcjonalną od dawki w zakresie dawek od 0,01 do 0,5 mg/kg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono istotnego wpływu wieku na farmakokinetykę remimazolamu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka remimazolamu nie była zmieniona u pacjentów z łagodną do schyłkowej niewydolnością nerek niewymagającą dializy (w tym pacjentów z $GFR < 15$ ml/min) (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ciężka niewydolność wątroby powodowała obniżenie klirensu, a w konsekwencji wydłużenie procesu wybudzania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jedno- i wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Następującego działania niepożądanego nie stwierdzono w badaniach klinicznych, ale obserwowano je u zwierząt, którym podawano we wlewie roztwór przeznaczony do dawkowania o stężeniach zbliżonych do tych stosowanych w praktyce klinicznej: zmiany pierwotne powstałe w wyniku mechanicznego podrażnienia ściany naczynia w momencie wkłucia mogą się nasilić pod wpływem stężeń remimazolamu przekraczających od 1 do 2 mg/ml (wlew) lub przekraczających 5 mg/ml w przypadku podania w bolusie.

Reprodukcja i rozwój

Badania toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzone z wykorzystaniem maksymalnej dawki tolerowanej nie wykazały wpływu na płodność żadnej z płci ani na parametry funkcji rozrodczych. W badaniach embriotoksyczności na szczurach i królikach, nawet przy największych dawkach, które wykazywały toksyczność dla matki, obserwowano jedynie marginalne działanie embriotoksyczne (zmniejszona masa płodu i nieznaczny wzrost częstości resorpcji wczesnych i całkowitych).

Remimazolam i jego główny metabolit są wydalone do mleka matki u szczurów, królików i owiec. Główny, nieaktywny metabolit CNS7054 wykrywany był w osoczu osesków króliczych. U osesków owiec doustne podanie remimazolamu w mleku spowodowało pomijalną biodostępność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dekstran 40 do wstrzykiwań
Laktoza jednowodna
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Niezgodności pomiędzy produktem Byfavo a podawanymi jednocześnie roztworami mogą wywołać wytrącanie substancji i (lub) mętnienie, co z kolei może spowodować okluzję miejsca dostępu naczyniowego. Produkt Byfavo wykazuje niezgodność z roztworem Ringera z mleczanami (zwanym również złożonym roztworem mleczanu sodu lub roztworem Hartmanna), octanowym roztworem Ringera oraz wodorowęglanowym roztworem Ringera do infuzji a także innymi roztworami zasadowymi, ponieważ rozpuszczalność produktu jest niska przy pH równym 4 lub wyższym.

Nie mieszać ani nie podawać tego produktu leczniczego jednocześnie i za pomocą tego samego przewodu infuzyjnego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

4 lata

Stabilność po rekonstytucji

Produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu, chyba że metoda otwierania/rekonstytucji eliminuje ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie ma specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania tego produktu leczniczego.

Należy przechowywać fiolki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji — patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i kapslem aluminiowym z zielonym polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1x10 fiolek w opakowaniu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rekonstruując i rozcieńczenie produktu należy przeprowadzać przy zastosowaniu technik aseptycznych. Po otwarciu zawartość fiolki należy natychmiast zużyć (punkt 6.3).

Instrukcja rekonstrukcji

Produkt Byfavo należy rekonstruować, dodając 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i delikatnie wymieszać okrężnymi ruchami, dopóki proszek całkowicie się nie rozpuści. Produkt Byfavo po rekonstrukcji jest przejrzysty i bezbarwny do białego. Roztwór należy wyrzucić w przypadku zaobserwowania widocznych cząstek stałych lub przebarwienia.

Instrukcja rozcieńczenia

Przed podaniem odtworzony roztwór należy rozcieńczyć. Z fiolki(-ek) należy pobrać odpowiednią ilość rozcieńzonego roztworu, którą należy dodać do strzykawki lub worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uzyskania końcowego stężenia remimazolamu wynoszącego 1–2 mg/ml (Tabela 7).

Tabela 7 Instrukcje rozcieńczania

Odtworzony roztwór	Końcowe stężenie 2 mg/ml	Końcowe stężenie 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg odtworzone z 10 ml)	Rozcieńczyć 10 ml odtworzonego roztworu 15 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań	Rozcieńczyć 10 ml odtworzonego roztworu 40 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań

Instrukcja podawania leku — patrz punkt 4.2.

Podawanie z innymi płynami

Po rekonstrukcji produktu leczniczego Byfavo w roztworze chlorku sodu (0,9%) wykazano jego zgodność z:

wlewem dożylnym 5% m/V roztworu glukozy,
20% m/V roztworem glukozy do infuzji,
0,45% m/V roztworem chlorku sodu i 5% m/V roztworem glukozy do infuzji,
wlewem dożylnym 0,9% m/V roztworu chlorku sodu,
roztworem Ringera (sodu chlorek 8,6 g/l, potasu chlorek 0,3 g/l, wapnia chlorek dwuwodny 0,33 g/l).

Nie mieszać ani nie podawać tego produktu leczniczego jednocześnie i za pomocą tego samego przewodu infuzyjnego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w niniejszym punkcie.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1505/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu, z uwzględnieniem daty pierwszej rejestracji na świecie.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byfavo 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Remimazolam.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera remimazolamu benzenosulfonian w ilości odpowiadającej 20 mg remimazolamu.
Stężenie po rekonstytucji: 2,5 mg/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Dekstran 40 do wstrzykiwań, laktoza jednowodna, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1x10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Okres trwałości produktu po rekonstytucji — patrz ulotka informacyjna.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1505/001 1x10 fiolek w opakowaniu

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Szklana fiolka 12 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Byfavo 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Remimazolam.
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Po rekonstytucji: 2,5 mg/ml.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko tekturowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Byfavo 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji
Remimazolam.

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera remimazolamu benzenosulfonian w ilości odpowiadającej 50 mg remimazolamu.

Stężenie po rekonstytucji (5 mg/ml)

Stężenie po rozcieńczeniu: 1 lub 2 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Dekstran 40 do wstrzykiwań, laktoza jednowodna, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji
1x10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres trwałości produktu po rekonstytucji — patrz ulotka informacyjna.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1505/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Szklana fiolka 12 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Byfavo 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu
remimazolam.

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Byfavo 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Remimazolam.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Byfavo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Byfavo
3. Jak podaje się lek Byfavo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Byfavo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Byfavo i w jakim celu się go stosuje

Lek Byfavo jest lekiem zawierającym substancję czynną — remimazolam.
Remimazolam należy do grupy substancji zwanych benzodiazepinami.

Lek Byfavo to lek uspokajający podawany przed badaniem lekarskim lub zabiegiem w celu uspokojenia i uśpienia pacjenta (sedacji).

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Byfavo

Kiedy nie podawać leku Byfavo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na remimazolam lub inne benzodiazepiny (takie jak midazolam) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent cierpi na niestabilną postać choroby o nazwie miastenia (osłabienie mięśni), w której osłabieniu ulegają mięśnie klatki piersiowej wspomagające oddychanie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Byfavo należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent cierpi na ciężkie choroby, a w szczególności:

- jeśli pacjent ma bardzo niskie lub bardzo wysokie ciśnienie tętnicze lub skłonność do omdleń,
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności serca, zwłaszcza bardzo powolne lub nieregularne tętno (arytmia),
- jeśli pacjent ma problemy z oddychaniem, w tym duszność,
- jeśli pacjent cierpi na ciężkie zaburzenia wątroby,
- jeśli pacjent choruje na tzw. miastenię, która wiąże się z osłabieniem mięśni,
- jeśli pacjent regularnie przyjmuje narkotyki rekreacyjne lub miał problemy z nadużywaniem narkotyków w przeszłości.

Lek Byfavo może wywoływać tymczasową utratę pamięci. Lekarz powinien zbadać pacjenta przed wypisaniem go ze szpitala lub kliniki i udzielić mu niezbędnych porad.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Byfavo pacjentom poniżej 18. roku życia, ponieważ nie był on badany u dzieci i młodzieży.

Lek Byfavo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności jeśli leki te to:

- opioidy (w tym leki przeciwbólowe, takie jak morfina, fentanyl i kodeina, lub niektóre leki na kaszel, lub leki stosowane w leczeniu substytucyjnym),
- leki przeciwpsychotyczne (stosowane w niektórych chorobach psychicznych),
- leki przeciwłękowe (leki uspokajające lub leki stosowane w leczeniu niepokoju),
- leki wywołujące sedację (na przykład temazepam lub diazepam),
- leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji),
- niektóre leki przeciwhistaminowe (stosowane w leczeniu alergii),
- niektóre leki przeciwnadciśnieniowe (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi).

Należy koniecznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, ponieważ stosowanie wielu leków jednocześnie może zmieniać ich działanie.

Stosowanie leku Byfavo z alkoholem

Alkohol może zmieniać działanie leku Byfavo. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence:

- ile alkoholu pacjent pija regularnie lub czy miał kiedykolwiek problem z nadużywaniem alkoholu.

Nie należy pić alkoholu przez 24 godziny przed otrzymaniem leku Byfavo.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Byfavo nie należy stosować u pacjentek, które są w ciąży lub podejrzewają, że mogą być w ciąży. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

Matki karmiące piersią powinny przerwać karmienie na 24 godziny po otrzymaniu leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Byfavo wywołuje senność, zaburzenia pamięci i zmniejsza zdolność koncentracji. Mimo że działania te są krótkotrwałe, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki całkowicie nie ustąpią. Należy zapytać lekarza, po jakim czasie pacjent będzie mógł znów prowadzić pojazd lub obsługiwać maszyny.

Lek Byfavo zawiera dekstran 40 do wstrzykiwań

Lek zawiera 79,13 mg dekstranu 40 do wstrzykiwań w każdej fiolce. W rzadkich przypadkach dekstrany mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jeśli u pacjenta wystąpią trudności z oddychaniem, obrzęk lub omdlenie, należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.

3. Jak podaje się lek Byfavo

Lekarz wybierze dawkę leku odpowiednią dla pacjenta.

W trakcie zabiegu oddychanie, tętno i ciśnienie krwi pacjenta będą monitorowane, a lekarz w razie potrzeby dostosuje dawkę.

Lekarz lub pielęgniarka będą podawać pacjentowi lek Byfavo we wstrzyknięciu do żyły (do krwiobiegu) przed rozpoczęciem oraz w trakcie badania lub zabiegu. Przed użyciem lek Byfavo miesza się z jałowym roztworem soli w celu uzyskania roztworu.

Po zabiegu

Lekarz lub pielęgniarka będą przez chwilę kontrolować stan pacjenta po sedacji, aby upewnić się, że czuje się on dobrze i może wrócić do domu.

W przypadku otrzymania zbyt dużej ilości leku Byfavo

Jeśli pacjent otrzyma zbyt dużo leku Byfavo, mogą u niego wystąpić następujące objawy:

- zawroty głowy,
- dezorientacja,
- senność,
- niewyraźne widzenie lub mimowolne ruchy gałek ocznych (oczopląs),
- pobudzenie,
- osłabienie,
- spadek ciśnienia krwi,
- spowolnienie tętna,
- spowolnienie i spłycenie oddechów,
- utrata przytomności.

Lekarz będzie wiedział, jak pomóc pacjentowi.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (*mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*)

- niskie ciśnienie krwi,
- zbyt powolne lub płytkie oddechy (i obniżona zawartość tlenu we krwi).

Częste (*mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów*)

- ból głowy,
- zawroty głowy,
- spowolnienie tętna,
- nudności (mdłości),
- wymioty.

Niezbyt częste (*mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów*)

- senność,
- uczucie zimna,
- dreszcze,
- czkawka.

Częstość nieznana (*częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych*)

- nagła ciężka reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Byfavo

Za przechowywanie leku odpowiada fachowy personel medyczny w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiołki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w temperaturze 20 - 25°C przez 24 h.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu, chyba że metoda otwierania/rekonstrukcji/rozcieńczania eliminuje ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania odpowiada użytkownik (patrz punkt 6.3 ChPL).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe i przebarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Byfavo

- Substancją czynną leku jest remimazolam. Każda fiołka zawiera remimazolamu benzenosulfonian w ilości odpowiadającej 20 mg remimazolamu. Po rekonstrukcji każdy mililitr zawiera 2,5 mg remimazolamu.
- Pozostałe składniki to:
 - Dekstran 40 do wstrzykiwań
 - Laktoza jednowodna
 - Kwas chlorowodorowy
 - Sodu wodorotlenek

Patrz punkt 2 — „Lek Byfavo zawiera dekstran 40 do wstrzykiwań”.

Jak wygląda lek Byfavo i co zawiera opakowanie

Lek Byfavo ma postać białego lub białawego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Wielkości opakowań

1x10 fiołek w opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

Wytwórca

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Byfavo 20 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

WYŁĄCZNIE DO PODAWANIA DOŻYLNEGO

Przed użyciem produkt należy poddać rekonstytucji w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Przed zastosowaniem należy uważnie zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Remimazolam może być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny doświadczony w podawaniu produktów o działaniu sedacyjnym. Pacjenta powinien przez cały czas monitorować inny członek fachowego personelu medycznego, który jest niezaangażowany w przeprowadzenie zabiegu i którego jedynym zadaniem jest obserwacja pacjenta. Cały personel musi być wyszkolony w zakresie wykrywania i postępowania w przypadku niedrożności dróg oddechowych, hipowentylacji i bezdechu, w tym w utrzymywaniu drożności dróg oddechowych, wentylacji wspomaganą i resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Czynność oddechową i pracę serca pacjenta należy stale monitorować. Produkty lecznicze do resuscytacji oraz sprzęt do udrożnienia dróg oddechowych i wentylacji z użyciem worka, zastawki lub maski dostosowany do wieku i masy ciała muszą być natychmiast dostępne. Produkt leczniczy odwracający działanie benzodiazepin (flumazenil) musi być natychmiast dostępny do użycia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji

Uwaga: Posługując się produktem Byfavo, w tym w trakcie jego przygotowywania i stosowania, należy ściśle przestrzegać zasad techniki aseptycznej.

Do rekonstytucji należy użyć jałowej igły oraz jałowej strzykawki o pojemności 10 ml; zdjąć kapsel z fiolki, przekłuć korek pod kątem 90° i dodać 8,2 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), kierując strumień roztworu na ściankę fiolki. Delikatnie zakręcić fiolką, aż jej zawartość całkowicie się rozpuści. Roztwór po rekonstytucji powinien być klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Uzyskane stężenie zawartości fiolki to 2,5 mg/ml remimazolamu.

Przed podaniem roztwór po rekonstytucji należy poddać oględzinom pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. W przypadku zaobserwowania cząstek lub przebarwienia roztwór należy wyrzucić.

Roztwór po rekonstytucji jest przeznaczony do jednorazowego użycia, a wszelkie pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Niezgodności farmaceutyczne

Lek Byfavo wykazuje niezgodność z roztworem Ringera z mleczanami (zwanym również złożonym roztworem mleczanu sodu lub roztworem Hartmanna), octanowym roztworem Ringera oraz wodorowęglanowym roztworem Ringera do infuzji.

Po rekonstytucji nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej.

Zgodność farmaceutyczna

Po rekonstytucji produkt Byfavo wykazuje zgodność z następującymi płynami dożylnymi podawanymi tym samym dostępem dożylnym:

- roztwór glukozy (5%) do wstrzykiwań,
- roztwór glukozy (20%) do wstrzykiwań,
- roztwór glukozy (5%) — chlorku sodu (0,45%) do wstrzykiwań,
- roztwór Ringera,
- roztwór chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań.

Nie badano zgodności z innymi płynami dożylnymi.

Okres ważności

Produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu, chyba że metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczenia eliminuje ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania odpowiada użytkownik.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Byfavo 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji Remimazolam.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Byfavo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Byfavo
3. Jak podaje się lek Byfavo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Byfavo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Byfavo i w jakim celu się go stosuje

Lek Byfavo jest lekiem zawierającym substancję czynną — remimazolam. Należy on do grupy leków zwanych benzodiazepinami. Lek Byfavo podaje się w celu wywołania utraty przytomności u pacjenta (snu) podczas operacji.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Byfavo

Kiedy nie podawać leku Byfavo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na remimazolam lub inne benzodiazepiny (takie jak midazolam) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent cierpi na niestabilną postać choroby o nazwie miastenia (osłabienie mięśni), w której osłabieniu ulegają mięśnie klatki piersiowej wspomagające oddychanie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Byfavo należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli pacjent cierpi na ciężkie choroby, a w szczególności:

- jeśli pacjent ma bardzo niskie lub bardzo wysokie ciśnienie tętnicze lub skłonność do omdleń,
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności serca, zwłaszcza bardzo powolne lub nieregularne tętno (arytmia),
- jeśli pacjent ma problemy z oddychaniem, w tym duszność,
- jeśli pacjent cierpi na ciężkie zaburzenia wątroby,
- jeśli pacjent choruje na tzw. miastenię, która wiąże się z osłabieniem mięśni.
- jeśli pacjent regularnie przyjmuje narkotyki rekreacyjne lub miał problemy z nadużywaniem narkotyków w przeszłości.

Lek Byfavo może wywoływać tymczasową utratę pamięci. Lekarz powinien zbadać pacjenta przed wypisaniem go ze szpitala lub kliniki i udzielić mu niezbędnych porad.

U niektórych pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym może wystąpić nagle splątanie (majaczenie) po operacji. Występuje ono częściej u pacjentów poddawanych poważnym operacjom, pacjentów starszych, pacjentów z problemami z pamięcią, pacjentów, którym podano głębokie znieczulenie/sedację i (lub) przez długi czas lub pacjentów, u których występuje zakażenie. Pacjenci z majaczeniem mogą mieć trudności ze śledzeniem przebiegu rozmowy, wykazywać splątanie nasilające się w niektórych momentach, być pobudzeni i niespokojni lub senni i bardzo powolni oraz mieć wyraziste sny lub słyszeć nieistniejące dźwięki lub głosy. Lekarz oceni stan pacjenta i zastosuje niezbędne leczenie w celu kontrolowania go.

Benzodiazepiny czasami wykazują działanie odwrotne do pożądanego. Może ono być nazywane „działaniem paradoksalnym”. Obejmuje to między innymi zachowania agresywne, pobudzenie, niepokój. Działanie paradoksalne występuje częściej u osób w podeszłym wieku otrzymujących wysokie dawki leku lub w przypadku szybkiego podania leku.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Byfavo pacjentom poniżej 18. roku życia, ponieważ nie był on badany u dzieci i młodzieży.

Lek Byfavo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności jeśli leki te to:

- opioidy (w tym leki przeciwbólowe, takie jak morfina, fentanyl i kodeina, lub niektóre leki na kaszel, lub leki stosowane w leczeniu substytucyjnym),
- leki przeciwpsychotyczne (stosowane w niektórych chorobach psychicznych),
- leki przeciwłękowe (leki uspokajające lub leki stosowane w leczeniu niepokoju),
- leki wywołujące sedację (na przykład temazepam lub diazepam),
- leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji),
- niektóre leki przeciwhistaminowe (stosowane w leczeniu alergii),
- niektóre leki przeciwnadciśnieniowe (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi).

Należy koniecznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje inne leki, ponieważ stosowanie wielu leków jednocześnie może zmieniać ich działanie.

Stosowanie leku Byfavo z alkoholem

Alkohol może zmieniać działanie leku Byfavo. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce ile alkoholu pacjent pija regularnie lub czy miał kiedykolwiek problem z nadużywaniem alkoholu.

Nie należy pić alkoholu przez 24 godziny przed otrzymaniem leku Byfavo.

Ciąża i karmienie piersią

Leku Byfavo nie należy stosować u pacjentek, które są w ciąży lub podejrzewają, że mogą być w ciąży. Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

Matki karmiące piersią powinny przerwać karmienie na 24 godziny po otrzymaniu leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Byfavo wywołuje senność, zaburzenia pamięci i zmniejsza zdolność koncentracji. Mimo że działania te są krótkotrwałe, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki całkowicie nie ustąpią. Należy zapytać lekarza, po jakim czasie pacjent będzie mógł znów prowadzić pojazdy lub obsługiwać maszyny.

Lek Byfavo zawiera dekstran 40 do wstrzykiwań

Lek zawiera 198 mg dekstranu 40 do wstrzykiwań w każdej fiołce. W rzadkich przypadkach dekstrany mogą powodować ciężkie reakcje alergiczne. Jeśli u pacjenta wystąpią trudności z oddychaniem, obrzęk lub omdlenie, należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.

3. Jak podaje się lek Byfavo

Lekarz wybierze dawkę leku odpowiednią dla pacjenta.

W trakcie zabiegu oddychanie, tętno i ciśnienie krwi pacjenta będą monitorowane, a lekarz w razie potrzeby dostosuje dawkę.

Lekarz lub pielęgniarka będą podawać pacjentowi lek Byfavo we wstrzyknięciu do żyły (do krwiobiegu) przed rozpoczęciem oraz w trakcie operacji. Przed użyciem lek Byfavo miesza się z jałowym roztworem chlorku sodu w celu uzyskania roztworu. Pacjent może wymagać podania kilku leków w celu utrzymania snu, zahamowania odczuwania bólu, zapewnienia dobrego oddychania przy stałym ciśnieniu krwi. Lekarz zdecyduje, jakie leki należy podać pacjentowi.

Przewidywany czas do odzyskania przytomności wynosi 12–15 minut.

W przypadku otrzymania zbyt dużej ilości leku Byfavo

Jeśli pacjent otrzyma zbyt dużo leku Byfavo, mogą u niego wystąpić następujące objawy:

- spadek ciśnienia krwi,
- spowolnienie tętna,
- spowolnienie i spłycenie oddechów.

Lekarz będzie wiedział, jak pomóc pacjentowi.

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, także ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częste (*mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*)

- spowolnienie tętna,
- niskie ciśnienie krwi,
- nudności (mdłości),

wymioty.

Częste (*mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów*)

- uczucie pobudzenia
- ból głowy,
- zawroty głowy,
- zbyt powolne lub płytkie oddechy (i obniżona zawartość tlenu we krwi)
- Przedłużona senność lub brak świadomości po operacji

dreszcze;

Niezbyt częste (*mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów*)

- czkawka
- nieprawidłowe ustawienie języka w jamie ustnej (wyżej, w stronę sklepienia i bardziej do tyłu niż zwykle)
- uczucie zimna,

Częstość nieznana (*częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych*)

- nagła ciężka reakcja alergiczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Byfavo

Za przechowywanie leku odpowiada fachowy personel medyczny w szpitalu lub klinice.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania w temperaturze 20 - 25°C przez 24 h.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu, chyba że metoda otwierania/rekonstytucji/rozcieńczenia eliminuje ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania odpowiada użytkownik (patrz punkt 6.3 ChPL).

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się cząstki stałe i przebarwienia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Byfavo

- Substancją czynną leku jest remimazolam. Każda fiolka zawiera remimazolamu benzenosulfonian w ilości odpowiadającej 50 mg remimazolamu. Po rekonstytucji każdy mililitr zawiera 5 mg remimazolamu i lek zostaje poddany dalszemu rozcieńczeniu przed użyciem. Lekarz zdecyduje, jaka ilość leku jest odpowiednia dla pacjenta.
- Pozostałe składniki to:
 - Dekstran 40 do wstrzykiwań
 - Laktoza jednowodna
 - Kwas chlorowodorowy
 - Sodu wodorotlenek

Patrz punkt 2 — „Lek Byfavo zawiera dekstran 40 do wstrzykiwań”.

Jak wygląda lek Byfavo i co zawiera opakowanie

Lek Byfavo ma postać białego lub białawego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Wielkości opakowań

1x10 fiolek w opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

Wytwórca
PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Italia Viatri Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	Suomi/Finland PAION Pharma GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Pharma GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	Sverige PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	United Kingdom (Northern Ireland) PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}>

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Byfavo 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do wstrzykiwań/infuzji

WYŁĄCZNIE DO PODAWANIA DOŻYLNEGO

Przed użyciem produkt należy poddać rekonstytucji i dalszemu rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Przed zastosowaniem należy uważnie zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Remimazolam może być podawany wyłącznie w szpitalach lub odpowiednio wyposażonych placówkach ambulatoryjnych przez lekarzy doświadczonych w znieczulaniu.

Czynność krążeniową i oddechową pacjenta należy stale monitorować (np. za pomocą EKG, pulsoksymetrii). Sprzęt do udrożnienia dróg oddechowych i wentylacji i innych rodzajów resuscytacji musi być natychmiast dostępny.

Instrukcja użycia

Ogólne środki ostrożności

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Rekonstytuując i rozcieńczenie produktu należy przeprowadzać przy zastosowaniu technik aseptycznych. Po otwarciu zawartość fiolki należy natychmiast zużyć (patrz punkt 6.3 ChPL). Aby nie dopuścić do fragmentacji membrany igłę należy wprowadzać pod kątem 45–60° z otworem końcówki igły skierowanym w górę (tj. w kierunku od korka), czasami jest to nazywane „skosem w górę”. Należy zastosować niewielki nacisk i stopniowo zwiększać kąt podczas wprowadzania igły do fiolki. W momencie przechodzenia przez korek igła powinna być ustawiona pod kątem 90°.

Instrukcja rekonstytucji

Produkt Byfavo należy rekonstruować, dodając 10 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i delikatnie wymieszać okrężnymi ruchami, dopóki proszek całkowicie się

nie rozpuści. Produkt Byfavo po rekonstytucji jest przejrzysty i bezbarwny do bladożółtego. Roztwór należy wyrzucić w przypadku zaobserwowania widocznych cząstek stałych lub przebarwienia.

Instrukcja rozcieńczenia

Przed podaniem odtworzony roztwór należy rozcieńczyć. Z fiołki(-ek) należy pobrać odpowiednią ilość rozcieńczonego roztworu, którą należy dodać do strzykawki lub worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań w celu uzyskania końcowego stężenia remimazolamu wynoszącego 1–2 mg/ml (Tabela 1).

Tabela 1 Instrukcje rozcieńczania

Odtworzony roztwór	Końcowe stężenie 2 mg/ml	Końcowe stężenie 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg odtworzone z 10 ml)	Rozcieńczyć 10 ml odtworzonego roztworu w 15 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań	Rozcieńczyć 10 ml odtworzonego roztworu w 40 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań

Podawanie z innymi płynami

Po rekonstytucji produktu leczniczego Byfavo w roztworze chlorku sodu (0,9%) wykazano jego zgodność z:
wlewem dożylnym 5% m/V roztworu glukozy,
20% m/V roztworem glukozy do infuzji,
0,45% m/V roztworem chlorku sodu i 5% m/V roztworem glukozy do infuzji,
wlewem dożylnym 0,9% m/V roztworu chlorku sodu,
roztworem Ringera (sodu chlorek 8,6 g/l, potasu chlorek 0,3 g/l, wapnia chlorek dwuwodny 0,33 g/l).

Nie mieszać ani nie podawać tego produktu leczniczego jednocześnie i za pomocą tego samego przewodu infuzyjnego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w niniejszym punkcie.

Niezgodności pomiędzy produktem Byfavo a podawanymi jednocześnie roztworami mogą wywołać wytrącanie substancji i (lub) mętnienie, co z kolei może spowodować okluzję miejsca dostępu naczyniowego. Produkt Byfavo wykazuje niezgodność z roztworem Ringera z mleczanami (zwanym również złożonym roztworem mleczanu sodu lub roztworem Hartmanna), octanowym roztworem Ringera oraz wodorowęglanowym roztworem Ringera do infuzji a także innymi roztworami zasadowymi, ponieważ rozpuszczalność produktu jest niska przy pH równym 4 lub wyższym. Nie mieszać ani nie podawać tego produktu leczniczego jednocześnie i za pomocą tego samego przewodu infuzyjnego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w sekcji „Podawanie z innymi płynami”.

Stabilność podczas użytkowania po rekonstytucji

Produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się natychmiastowe zużycie produktu, chyba że metoda otwierania/rekonstytucji eliminuje ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania odpowiada użytkownik.

Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Należy przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.