

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вуфаво 20 mg прах за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа ремимазоламов безилат, еквивалентен на 20 mg ремимазолам (remimazolam).

След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 2,5 mg ремимазолам.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 79,13 mg декстран 40 за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Бял до почти бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ремимазолам е показан при възрастни за процедурна седация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Ремимазолам трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в седацията. Пациентът трябва да се наблюдава през цялото време от отделен медицински специалист, който не участва в провеждането на процедурата и чиято единствена задача е да наблюдава пациента. Този персонал трябва да бъде обучен да установява и да се справя с обструкция на дихателните пътища, хиповентилация и апнея, включително да поддържа проходимостта на дихателните пътища, да провежда поддържаща вентилация и кардиопулмонална ресусцитация. Дихателната и сърдечната функция на пациента трябва да бъдат проследявани непрекъснато. Трябва винаги да има на разположение лекарствени продукти за провеждане на реанимация, както и подходящо, съответстващо на възрастта и размера оборудване за възстановяване на проходимостта на дихателните пътища, както и апарат за ръчно обдишване - АМБУ. Трябва да има възможност за незабавен достъп и употреба на лекарствен продукт, съдържащ антидот на бензодиазепините (флумазенил).

### Дозировка

При дозирането на ремимазолам трябва да се титрира индивидуално до достигане на ефективна доза, която осигурява желаното ниво на седация и намалява до минимум нежеланите реакции (вж. таблица 1). При необходимост могат да се прилагат допълнителни дози за предизвикване

или поддържане на желаното ниво на седация. Преди прилагането на допълнителна доза трябва да изминат поне 2 минути, за да се оцени напълно седативният ефект. Ако в рамките на 15 минути 5 дози ремимазолам не доведат до желаното ниво на седация, трябва да се обмисли приложението на допълнително или друго средство за седация. За ремимазолам е характерно бързото начало и край на седацията. В клинични изпитвания максималната седация настъпва 3-3,5 минути след първоначалния болус, като пациентите са напълно в съзнание 12-14 минути след последната доза ремимазолам.

Известно е, че съпътстващо приложените опиоидни лекарствени продукти увеличават седативния ефект на ремимазолам и потискат вентилаторния отговор към стимулацията с въглероден диоксид (вж. точка 4.4 и 4.5).

**Таблица 1: Насоки за дозиране при възрастни\***

	<b>Възрастни &lt; 65 години</b>	<b>Старческа възраст ≥ 65 години и/или с ASA-PS<sup>#</sup> III-IV и/или с телесно тегло &lt; 50 kg</b>
<b>Процедурна седация с опиоид**</b>	<p><u>Индукция</u> Приложете опиоид* Изчакайте 1-2 мин Първоначална доза: Инжектиране: 5 mg (2 ml) в продължение на 1 минута Изчакайте 2 минути</p> <p><u>Поддържаща терапия/титриране</u> Инжектиране: 2,5 mg (1 ml) в продължение на 15 секунди</p> <p>Максималната обща доза, прилагана в клиничните изпитвания, е 33 mg.</p>	<p><u>Индукция</u> Приложете опиоид* Изчакайте 1-2 мин Първоначална доза: Инжектиране: 2,5-5 mg (1-2 ml) в продължение на 1 минута Изчакайте 2 минути</p> <p><u>Поддържаща терапия/титриране</u> Инжектиране: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) в продължение на 15 секунди</p> <p>Максималната обща доза, прилагана в клиничните изпитвания, е 17,5 mg.</p>
<b>Процедурна седация без опиоид</b>	<p><u>Индукция</u> Инжектиране: 7 mg (2,8 ml) в продължение на 1 минута Изчакайте 2 минути</p> <p><u>Поддържаща терапия/титриране</u> Инжектиране: 2,5 mg (1 ml) в продължение на 15 секунди</p> <p>Максималната обща доза, прилагана в клиничните изпитвания, е 33 mg.</p>	<p><u>Индукция</u> Инжектиране: 2,5-5 mg (1-2 ml) в продължение на 1 минута Изчакайте 2 минути</p> <p><u>Поддържаща терапия/титриране</u> Инжектиране: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) в продължение на 15 секунди</p> <p>Максималната обща доза, прилагана в клиничните изпитвания, е 17,5 mg.</p>

\* За приложение при пациенти, които приемат съпътстващо опиоиди, депресанти на ЦНС, алкохол и бензодиазепини, вижте точка 4.4.

\*\* напр. 50 микрограма фентанил или подходящо намалена доза за пациенти в старческа възраст или немощни пациенти. За дозите фентанил, приложени в клинични изпитвания, вижте точка 5.1.

# Физикален статус по скалата на Американското дружество на анестезиолозите (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS).

### Специални популации

*Пациенти в старческа възраст, пациенти с физикален статус по скалата на Американското дружество на анестезиолозите (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS) III-IV и пациенти с телесно тегло < 50 kg*

Пациентите в старческа възраст и пациентите с ASA-PS III-IV може да са по-чувствителни към ефектите на средствата за седация. Поради това е от особено значение преди приложение на ремимазолам да се направи внимателна оценка на общото състояние на пациентите ≥ 65 години

и/или с ASA-PS III-IV, особено с ниско телесно тегло (< 50 kg), когато се взема решение за индивидуални корекции на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата, при която и да е степен на бъбречно увреждане (включително при пациенти със скорост на гломерулна филтрация [GFR] <15 ml/min).

#### *Чернодробно увреждане*

Ензимът (карбоксилестераза-1 [CES-1]), отговорен за метаболизма на ремимазолам се намира предимно в черния дроб, а клирънсът на ремимазолам се повлиява с нарастване на степента на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека (скор 5 и 6 по скалата на Child-Pugh) или умерена (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (скор 10 до 15 по скалата на Child-Pugh; данни само от 3 участници в клинични изпитвания), клиничните ефекти могат да бъдат по-изразени и да траят по-дълго време, отколкото при здрави пациенти. Не се изискват корекции на дозата, но трябва да се обърне особено внимание на времето на титриране на дозите, като ремимазолам трябва да се титрира внимателно, до постигане на ефект при тези пациенти (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ремимазолам при деца и юноши на възраст от 0 до <18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Ремимазолам е предназначен за интравенозно приложение. Преди употреба ремимазолам трябва да се реконституира с натриев хлорид (0,9 %) инжекционен разтвор.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Нестабилна миастения гравис.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Нежелани реакции от страна на сърдечносъдовата и дихателната система

Съобщени са нежелани реакции от страна на сърдечносъдовата и дихателната система при употребата на ремимазолам, включително респираторна депресия, брадикардия и хипотония. Приложението на ремимазолам може да бъде свързано с преходно повишаване на сърдечната честота (10-20 удара в минута), което да започне най-рано 30 секунди след началото на прилагането (съответстващо на времето когато плазмена концентрация на ремимазолам е максимална) и отшумява около 30 минути след края на приложението. Това повишаване на сърдечната честота съвпада с понижение на кръвното налягане и може да повлияе на корекцията на QT интервала с оглед на сърдечната честота, като премине в леко удължаване на QTcF през първите няколко минути след прилагане на дозата.

Необходимо е да се обърне специално внимание при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ -годишна възраст), при пациенти с нарушена дихателна и/или сърдечна функция или при пациенти с влошено общо здравословно състояние (вж. точка 4.2).

### Съпътстваща употреба на опиоиди

Съпътстващата употреба на ремимазолам и опиоиди може да доведе до дълбока седация, респираторна депресия, кома и смърт. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с продължителна употреба на опиоиди; не трябва да се счита, че тези ефекти ще бъдат отслабени (вж. точка 4.5).

### Съпътстващ прием на алкохол/депресанти на ЦНС

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на ремимазолам с алкохол или/и депресанти на ЦНС. Трябва да се избягва приемът на алкохол 24 часа преди приложението на ремимазолам. Такава съпътстваща употреба има потенциала да засилва клиничните ефекти на ремимазолам, включително с възможна поява на тежка седация или клинично значима респираторна депресия (вж. точка 4.5).

### Дългосрочна употреба на депресанти на ЦНС

Пациентите, които са на дългосрочна терапия с бензодиазепини (напр. за инсомния или тревожни разстройства), може да развият толерантност към седативните ефекти на ремимазолам. Следователно за постигане на желаното ниво на седация може да е необходима по-голяма кумулативна доза ремимазолам. Препоръчва се да се следва схемата на титриране, посочена в точка 4.2, и да се титрира с покачване на дозата въз основа на отговора на пациента към седацията до постигане на желаната дълбочина на седация (вж. точка 4.5).

### Наблюдение

Ремимазолам трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в седирането, които не участват в извършването на процедурата, в условия, подходящо оборудвани за наблюдение и подпомагане на дихателната и сърдечносъдовата функция. Персоналът, който ще прилага ремимазолам трябва да бъде подходящо обучен за разпознаването и справянето с очаквани нежелани реакции, включително провеждане на кардиопулмонална ресусцитация (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на и след процедурата за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. Лекарят трябва също да е запознат с типичното време, необходимо на пациентите да се възстановят от ефектите на ремимазолам, съпътстващи приложения опиоид, които се използват в клиничните изпитвания (вж. точка 5.1), но то може да варира при отделните пациенти. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, докато медицинският специалист прецени, че са се възстановили в достатъчна степен.

### Амнезия

Ремимазолам може да причини антероградна амнезия. По-продължителната амнезия, може да породи проблеми при амбулаторни пациенти, които са планирани за изписване след интервенцията. След като им е прилаган ремимазолам, пациентите трябва да бъдат оценени и изписани от болницата или от кабинета за консултации от своя лекар само след подходяща консултация и съдействие.

### Чернодробно увреждане

Възможно е клиничните ефекти да са по-изразени и продължителни при пациенти с тежко чернодробно увреждане поради намален клирънс (вж. точка 5.2). Необходимо е да се обърне специално внимание на времето на титриране на дозите (вж. точка 4.2). Възможно е тези пациенти да са по-податливи на респираторна депресия (вж. точка 4.8).

## Миастения гравис

Трябва да се обърне особено внимание, когато ремимазолом се прилага на пациент с миастения гравис (вж. точка 4.3).

## Злоупотреба с лекарства и физическа зависимост

Има потенциална възможност за злоупотреба с ремимазолом и развитие на зависимост към него. Това трябва да се има предвид, когато се предписва или прилага ремимазолом, когато са налице опасения за повишен риск от неправилна употреба или злоупотреба.

## Помощни вещества

### *Декстран*

Този лекарствен продукт съдържа 79,13 mg декстран 40 за инжекции във всеки флакон. Декстраните може да причинят анафилактични/анафилактоидни реакции при някои пациенти.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

Ремимазолом се метаболизира от CES, тип 1А. Не са провеждани *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия. *In vitro* данните са обобщени в точка 5.2.

### Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

#### *Засилена седация с депресанти на ЦНС и опиоиди*

Съпътстващото приложение на ремимазолом с опиоиди и депресанти на ЦНС, включително алкохол, е вероятно да доведе до засилена седация и кардиореспираторна депресия. Примерите включват опиоидни производни (използвани като аналгетици, антитусивни лекарства или субституираща терапия), антипсихотици, други бензодиазепини (използвани като анксиолитици или хипнотици), барбитурати, пропофол, кетамин, етомидат; седативни антидепресанти, по-старо поколение блокери на H1-хистаминовите рецептори и централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти.

Съпътстващата употреба на ремимазолом и опиоиди може да доведе до дълбока седация и респираторна депресия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на респираторна депресия и да се следи дълбочината на седацията (вж. точка 4.2 и 4.4).

Трябва да се избягва прием на алкохол 24 часа преди приложението на ремимазолом, тъй като той може значително да засили седативния ефект на ремимазолом (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ремимазолом при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Vufavo по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали ремимазолом и неговият основен метаболит (CNS7054) се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на ремимазолом и

CNS7054 в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата; поради това трябва да се избягва прилагането на ремимазолам при кърмещи майки. Ако е необходимо да се приложи ремимазолам, се препоръчва спиране на кърменето в продължение на 24 часа след приложението.

#### Фертилитет

Липсват данни по отношение на ефектите на ремимазолам върху фертилитета при хора. При проучвания с животни не е установен ефект върху чифтосването или фертилитета при лечение с ремимазолам (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ремимазолам повлиява в голяма степен способността за шофиране и работа с машини. Преди приема на ремимазолам пациентът трябва да бъде предупреден да не шофира и да не работи с машини, докато не се възстанови напълно. Лекар трябва да прецени дали на пациента може да бъде позволено да си отиде вкъщи и да възобнови нормалните си дейности, като вземането на решение се основава на данните относно възстановяването от основните клинични изпитвания (вж. точка 5.1). Препоръчва се на пациента да му бъдат дадени подходящи съвети и да му бъде оказано съдействие когато ще се връща вкъщи след изписването (вж. точка 4.4).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти, получили ремимазолам интравенозно са хипотония (37,2 %), респираторна депресия (13,1 %) и брадикардия (6,8 %). Трябва да се вземат предпазни мерки по отношение на безопасността в случай на поява на тези нежелани реакции в клиничната практика (вж. точка 4.4).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с интравенозно приложен ремимазолам, наблюдавани при контролирани клинични изпитвания при процедурна седация и в постмаркетингови условия, са представени в табличен вид по-долу в Таблица 2 съгласно ситемо-органен клас и честота по MedDRA. В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по степен на сериозност. Категориите по честота са както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции**

Нарушения на имунната система С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения на нервната система Чести Чести Нечести	Главоболие Замаяност Сънливост
Сърдечни нарушения Чести	Брадикардия <sup>1*</sup>
Съдови нарушения Много чести	Хипотония <sup>2*</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести Нечести	Респираторна депресия <sup>3*</sup> Хълцане
Стомашно-чревни нарушения Чести Чести	Гадене Повръщане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Нечести Нечести	Втрисане Усещане за студ

<sup>1</sup> Брадикардия обхваща следните идентифицирани събития: брадикардия, синусова брадикардия и намалена сърдечна честота.

<sup>2</sup> Хипотонията обхваща следните идентифицирани събития: хипотония, диастолна хипотония, понижено кръвно налягане, понижено систолично кръвно налягане и понижено диастолно кръвно налягане.

<sup>3</sup> Респираторната депресия обхваща следните идентифицирани събития: хипоксия, понижена дихателна честота, респираторна ацидоза, брадипнея, диспнея, намалена кислородна сатурация, необичайни звуци при дишане, хипопнея, респираторна депресия и респираторен дистрес.

\* Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

#### Описание на избрани нежелани реакции

Съобщените нежелани реакции хипотония, респираторна депресия и брадикардия представляват медицински термини, които включват група събития (вж. бележки под линия 1-3 в таблица 2); честотата на съобщаваните събития при най-малко 1 % от пациентите, получавали ремимазолам, е представена в таблица 3 по-долу по степен на тежест:

**Таблица 3: Избрани нежелани реакции**

Нежелана реакция Термин, отговарящ на съобщеното събитие	Лека	Умерена	Тежка
Брадикардия			
Брадикардия	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Хипотония			
Хипотония	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Диастолна хипотония	8,7 %	0	0
Респираторна депресия			
Хипоксия	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Понижена дихателна честота	1,5 %	0,4 %	0

#### Други специални популации

##### *Старческа възраст и/или пациенти с ASA-PS III-IV*

В контролирани изпитвания с процедурна седация, пациентите на възраст  $\geq 65$  години имат по-висока честота на събития, групирани под термина хипотония (47,0 % срещу 33,3 %) и

респираторна депресия (22,8 % срещу 9,0 %), отколкото пациентите на възраст под 65 години. При пациентите с ASA-PS III-IV също има по-висока честота на хипотония (43,6 % спрямо 35,6 %) и респираторна депресия (17,6 % спрямо 11,8 %), отколкото при пациентите с ASA-PS I-II. Напредналата възраст и по-високата степен на ASA-PS не се свързват с по-висока честота на брадикардия. Вижте също точка 4.2 и 4.4.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Респираторна депресия (хипоксия/намалена кислородна сатурация) е съобщена при 2 от 8 участници с умерено чернодробно увреждане и при 1 от 3 участници с тежко чернодробно увреждане, включени в специално изпитване, оценяващо ремимазолам при чернодробно увреждане. Вижте също точка 4.2.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Очаква се симптомите на предозиране с ремимазолам да се проявят като усилване на фармакологичното му действие и да се характеризират с един или повече от следните признаци и симптоми: замаяност, объркване, сънливост, замъглено зрение или нистагъм, възбуда, слабост, хипотония, брадикардия, респираторна депресия и кома.

### Лечение при предозиране

Трябва да се проследяват жизнените показатели на пациента и да се започне прилагането на поддържащи мерки, като те се определят от клиничното състояние на пациента, включително е необходимо осигуряване на проходимост на дихателните пътища, на достатъчна вентилация и адекватен интравенозен достъп. Освен това пациентите може да имат нужда от симптоматично лечение при ефекти от страна на сърдечносъдовата и централната нервна система.

Флумазенил, специфичен бензодиазепинов рецепторен антагонист, е показан за пълно или частично неутрализиране на седативните ефекти на бензодиазепините и може да се използва в ситуации, когато е налице или има съмнение за предозиране с ремимазолам.

Флумазенил е предназначен като допълнение към, а не като заместител на подходящото лечение на предозиране с бензодиазепини. Флумазенил само ще неутрализира предизвиканите от бензодиазепините ефекти, но няма да неутрализира ефектите на други, прилагани съпътстващо лекарствени продукти, например опиоиди.

Пациентите, лекувани с флумазенил, трябва да бъдат наблюдавани за поява на повторна седация, респираторна депресия и други остатъчни ефекти на бензодиазепините в продължение на подходящ период от време след лечението. Въпреки това, тъй като елиминационният полуживот на флумазенил е приблизително същият като на ремимазолам, рискът от повторна седация след прилагане на флумазенил е нисък.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Психолептици, хипнотици и средства за седация, АТС код: N05CD14.

## Механизъм на действие

Ремимазолам е бензодиазепиново производно с ултракратко седативно действие. Ефектите на ремимазолам върху ЦНС зависят от приложената интравенозна доза и от използването или не на други лекарствени продукти. Ремимазолам се свързва с висок афинитет с местата за свързване на бензодиазепини върху рецепторите за гама-аминомаслена киселина тип А [ $\gamma$  amino butyric acid type A, GABA<sub>A</sub>], докато неговият метаболит, производно на карбоксилната киселина (CNS7054), има приблизително 300 пъти по-нисък афинитет към тези рецептори. Ремимазолам не показва изявена селективност спрямо отделните подвидове на GABA<sub>A</sub> рецептора.

## Фармакодинамични ефекти

Основният фармакодинамичен ефект на ремимазолам е седация. Седация се наблюдава като се започне с единични болусни дози от 0,05 до 0,075 mg/kg при здрави млади възрастни с начало 1 до 2 минути след прилагане. Индукцията на лека до умерена седация се свързва с плазмени нива от около 0,2  $\mu$ g/ml. Загуба на съзнание се наблюдава при доза 0,1 mg/kg (в старческа възраст) или 0,2 mg/kg (при здрави млади хора), които съответстват на плазмени концентрации около 0,65  $\mu$ g/ml. Дълбочината, продължителността и възстановяването от седация зависят от дозата. Времето до пълно възстановяване на съзнанието е 10 мин при доза 0,075 mg/kg ремимазолам.

Приложението на ремимазолам може да причини антероградна амнезия, която пречи на пациентите да си спомнят събития, настъпили по време на процедурата. Данните от въпросника на Brice, събрани от 743 пациенти, лекувани с ремимазолам, оценени 10 минути след пълното връщане в съзнание на пациента и един ден след процедурата показват, че 76 % от пациентите не са имали спомен за процедурата.

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ремимазолам се основава на две основни проучвания CNS7056-006 и CNS7056-008 при възрастни пациенти (на възраст от 18 до 95 години) с ASA-PS I-III, които са планирани съответно за колоноскопия или бронхоскопия. Базата данни за безопасност на ремимазолам допълнително включва специално изпитване за безопасност и ефикасност при пациенти с ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 и CNS7056-008 са две двойнослепи, рандомизирани, активно- и плацебо-контролирани клинични изпитвания фаза 3 при възрастни пациенти, подложени съответно на колоноскопия и бронхоскопия. Всички пациенти са получили фентанил за аналгезия преди и по време на процедурата (50 или 75  $\mu$ g или намалена доза при пациенти в напреднала възраст/немошни пациенти, както и допълнителни дози по 25  $\mu$ g, приложени през интервал от поне 5 минути, при необходимост, но без да се надхвърлят 200  $\mu$ g). Пациентите са рандомизирани на ремимазолам, мидазолам, прилагани в дози според локално одобрената за САЩ дозировка, или плацебо с мидазолам, като спасително лекарство, прилагано в дози според преценката на изследователя.

Групите на ремимазолам и плацебо са двойнозаслепени, а групата с мидазолам е отворена поради различната схема на прилагане на мидазолам. След предварително приложение на фентанил, за да се гарантира аналгезия, пациентите са получили първоначална доза 5,0 mg (2 ml) ремимазолам или съответстващо плацебо в продължение на 1 минута или 1,75 mg мидазолам в продължение на 2 минути (или 1,0 mg мидазолам при пациенти на възраст  $\geq$  60 години или при немошни или хронично болни). За групите на ремимазолам и плацебо е било позволено прилагането на допълнителни дози по 2,5 mg (1 ml) през интервал от поне 2 минути между тях, докато не се постигне адекватна седация и, ако е необходимо, за да се поддържа седация. За мидазолам е било позволено прилагането на допълнителни дози по 1,0 mg в продължение на 2 минути с 2 минути интервал между дозите (или 0,5 mg при пациенти на възраст  $\geq$  60 години, при немошни или хронично болни), за да се постигне и поддържа достатъчна седация.

Броят на допълнителните дози и приложените общи дози ремимазолам, спасителното лекарство и фентанил са представени в таблица 4.

**Таблица 4: Брой допълнителни дози и общи дози ремимазолам, мидазолам като спасително лекарство и фентанил в клинични изпитвания фаза 3 с интравенозен ремимазолам (група за безопасност)**

Показател (средно ± стандартно отклонение)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ремимазолам (N = 296)	Мидазолам (N = 102)	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (N = 60)	Ремимазолам (N = 303)	Мидазолам (N = 69)	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (N = 59)
Брой на допълнителните дози от проучваното лекарство	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Общи дози от проучваното лекарство [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Общи дози от мидазолам като спасително лекарство [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
Общи дози фентанил [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Групата за безопасност се състои от всички рандомизирани пациенти, които получават каквото и да било количество от проучвано лекарство.

Първичната крайна точка — успешно проведена процедура е дефинирана като отговор на всички изброени по-долу критерии:

- Завършване на процедурата колоноскопия/бронхоскопия И
- Липса на необходимост от прилагане на спасително седативно лекарство И
- Не се изискват повече от 5 дози от изпитваното лекарство в рамките на който и да е 15 минутен интервал (за мидазолам: не се изискват повече от 3 дози в рамките на 12 минутен интервал).

Наблюдавани са статистически значимо по-високи честоти на успех по отношение на разликата между ремимазолам и плацебо ( $p < 0,0001$ ; таблица 5 и таблица 6). Сравненията между ремимазолам и мидазолам са дескриптивни и не са провеждани тестове за значимост. В специалното изпитване за безопасност и ефикасност при пациенти с ASA-PS III/IV, CNS7056-015 са наблюдавани сходни резултати, честотата на успех на процедурата е 27/32 (84,4 %) за ремимазолам и 0 % за плацебо.

**Таблица 5: Честота на успех на процедурата в клинични изпитвания фаза 3 с интравенозен ремимазолам при продължителност на процедурата <30 минути (набор с намерение за лечение)**

Изпитване	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ремимазолам (N = 297)	Мидазолам (N = 100)	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (N = 58)	Ремимазолам (N = 280)	Мидазолам (N = 69)	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (N = 58)
Група на лечение						
Успех на процедурата [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Неуспех на процедурата [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Спасително седативно лекарство [N]	9	63	55	38	37	53
Твърде много дози в рамките на определен период [N]	17	55	42	10	10	10
Процедурата не е завършена [N]	7	2	1	9	5	3

Наборът за анализ с намерение за лечение включва всички пациенти, които са рандомизирани.

**Таблица 6: Честота на успех на процедурата в клинични изпитвания фаза 3 с интравенозен ремимазолам при продължителност на процедурата ≥ 30 минути (набор с намерение за лечение)**

Изпитване	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ремимазолам (N = 1)	Мидазолам (N = 3)	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (N = 2)	Ремимазолам (N = 30)	Мидазолам (N = 4)	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (N = 5)
Група на лечение						
Успех на процедурата [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Неуспех на процедурата [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Спасително седативно лекарство [N]	1	3	2	11	2	4
Твърде много дози в рамките на определен период [N]	1	1	2	4	0	0
Процедурата не е завършена [N]	0	0	0	0	0	0

Наборът за анализа с намерение за лечение включва всички пациенти, които са рандомизирани.

Профилът на ремимазолам за начало на действието и възстановяване след приложение се характеризира от вторичните крайни точки, свързани с времето до настъпване на събитието, оценени в двете изпитвания фаза 3, CNS7056-006 и CNS7056-008. Времето до започване на процедурата е по-кратко ( $p < 0,01$ ) в групата с ремимазолам в сравнение с групата на плацебо (мидазолам като спасително лекарство) (таблица 7). Времето за възстановяване е представено в съответствие с продължителността на процедурата (таблицы 8 и 9).

**Таблица 7: Време до започване на процедурата в клинични изпитвания фаза 3 с интравенозен ремимазолам (набор с намерение за лечение)**

Изпитване	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ремимазолам	Мидазолам	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство)	Ремимазолам	Мидазолам	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство)
Брой пациенти, включени в анализа	296	102	60	300	68	60
Медиана (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)
Мин., макс.	0; 26	3; 32	11; 36	1; 41	3; 53	4; 29

Наборът за анализа с намерение за лечение включва всички пациенти, които са рандомизирани.

**Таблица 8: Време за възстановяване в клинични изпитвания фаза 3 с интравенозен ремимазолам при продължителност на процедурата <30 минути (набор с намерение за лечение)**

Изпитване	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ремимазолам	Мидазолам	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство)	Ремимазолам	Мидазолам	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство)
Време до пълно връщане в съзнание <sup>1</sup> от последната доза (минути)						
Брой пациенти, включени в анализа	284	97	57	268	63	54
Медиана (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)
Мин., макс.	3; 51	5; 68	9; 81	1; 92	2; 78	5; 119
Време до готовност за изписване <sup>2</sup> след последната доза (минути)						
Брой пациенти, включени в анализа	294	98	58	260	62	53
Медиана (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)
Мин., макс.	19; 92	17; 98	33; 122	15; 285	27; 761	40; 178
Време до връщане към нормално състояние <sup>3</sup> след последната доза (минути)						
Брой пациенти, включени в анализа	292	95	54	230	56	46
Медиана (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)
Мин., макс.	0; 77	1; 34	1; 23	0; 46	1; 35	2; 30

Забележка<sup>1</sup>: Пълно връщане в съзнание се дефинира като първият резултат със скор 5 по скалата MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) от три последователни измервания след началото на приложението на последната доза от проучваното или спасителното лекарство.

Забележка<sup>2</sup>: Времето до готовност за изписване се определя чрез тест с ходене.

Забележка<sup>3</sup>: Датата и часът на „връщане към нормално състояние“ по субективна преценка на пациента са записвани чрез контакт по телефона от медицинската сестра по проучването на ден 4 (+ 3/-1 дни) след процедурата.

Наборът за анализ с намерение за лечение включва всички пациенти, които са рандомизирани.

**Таблица 9: Време за възстановяване в клинични изпитвания фаза 3 с интравенозен ремимазолам при продължителност на процедурата  $\geq 30$  минути (набор с намерение за лечение)**

Изпитване	CNS7056-006			CNS7056-008		
Група на лечение	Ремимазолам	Мидазолам	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство)	Ремимазолам	Мидазолам	Плацебо (мидазолам като спасително лекарство)
Време до пълно връщане в съзнание <sup>1</sup> след последната доза (минути)						
Брой пациенти, включени в анализа	1	3	2	30	4	5
Медиана (95 % CI)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Мин., макс.	6; 6	25; 28	21; 24	4; 114	16; 42	22; 123
Време до готовност за изписване <sup>2</sup> след последната доза (минути)						
Брой пациенти, включени в анализа	1	3	2	29	4	5
Медиана (95 % CI)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Мин., макс.	58; 58	58; 74	52; 68	26; 165	38; 98	73; 157
Време до връщане към нормално състояние <sup>3</sup> след последната доза (минути)						
Брой пациенти, включени в анализа	1	3	2	19	4	3
Медиана (95 % CI)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,7; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Мин., макс.	3; 3	7; 14	5; 6	3; 38	1; 5	4; 37

Забележка<sup>1</sup>: Пълно връщане в съзнание се дефинира като първият резултат със скор 5 по скалата MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) от три последователни измервания след началото на приложението на последната доза от проучваното или спасителното лекарство.

Забележка<sup>2</sup>: Времето до готовност за изписване се определя чрез тест с ходене.

Забележка<sup>3</sup>: Датата и часът на „връщане към нормално състояние“ по субективна преценка на пациента са записвани чрез контакт по телефона от медицинската сестра по проучването на ден 4 (+ 3/-1 дни) след процедурата.

Наборът за анализ с намерение за лечение включва всички пациенти, които са рандомизирани.

N/A: неприложимо

#### Клинична безопасност

При процедури с продължителност по-малко от 30 минути честотата на настъпващите в хода на приложението нежелани събития е съответно 80,9 %, 90,8 % и 82,3 % в групата на ремимазолам, мидазолам и плацебо. При процедури с продължителност 30 минути или повече честотата на настъпващите по време на приложението нежелани събития е 87,1 % в групата на ремимазолам и 100 % както в групата на мидазолам, така и в групата, приемаща плацебо.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vufavo в една или повече подгрупи на педиатричната популация в състояние на седация (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Ремимазолам се прилага интравенозно.

### Разпределение

Ремимазолам има среден полуживот на разпределение ( $t_{1/2\alpha}$ ) 0,5 до 2 минути. Обемът му на разпределение ( $V_d$ ) е 0,9 l/kg. Ремимазолам и неговият основен метаболит (CNS7054) се свързват с плазмените протеини в умерена степен (~ 90 %), предимно с албумин.

### Биотрансформация

Ремимазолам е естер, който бързо се превръща във фармакологично неактивен метаболит, производно на карбоксилната киселина (CNS7054) чрез CES-1, намиращ се основно в черния дроб.

Основният път на метаболизъм на ремимазолам е чрез превръщане в CNS7054, който след това се метаболизира допълнително в малка степен чрез хидроксилиране и глюкурониране.

Превръщането в CNS7054 се осъществява чрез чернодробни карбоксилестерази (главно тип 1A), без съществено участие на цитохром P450 ензимите.

*In vitro* проучванията не показват, че ремимазолам или CNS7054 инхибират цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 и CYP2C8. Липсва индуциране на основните индуцируеми P450 изоензими при хора: 1A2, 2B6 и 3A4. *In vitro* проучванията не показват клинично значимо повлияване от CES инхибиторите и субстратите върху метаболизма на ремимазолам. Ремимазолам не е значим субстрат на група лекарствени транспортери при хората (OATP1B1, OATP1B3, BCRP и MDR1 (=P-гликопротеин)). Същото се отнася и за CNS7054, изследван за MRP2-4. Установено е, че за разлика от ремимазолам CNS7054 е субстрат на MDR1 и BCRP. Не е наблюдавано или липсва съответно инхибиране на лекарствените транспортери OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP или MDR1 от ремимазолам или CNS7054.

### Елиминиране

Ремимазолам има среден полуживот на елиминиране ( $t_{1/2\beta}$ ) от 7 до 11 минути. Клирънсът е висок ( $68 \pm 12$  l/h) и не е свързан с телесното тегло. При здрави участници най-малко 80 % от дозата на ремимазолам се екскретира в урината под формата на CNS7054 в рамките на 24 часа. В урината се откриват само следи (0,1 %) от непроменен ремимазолам.

### Линейност

Отношението между дозата ремимазолам, максималната плазмена концентрация на ремимазолам ( $C_{max}$ ) и общата експозиция ( $AUC_{0-\infty}$ ) предполага дозозависима фармакокинетика при доброволци в дозовия диапазон 0,01-0,5 mg/kg.

### Специална популация

#### *Старческа възраст*

Възрастта няма значим ефект върху фармакокинетиката на ремимазолам, прилаган за процедурна седация (вж. точка 4.2).

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на ремимазолам не е променена при пациенти от лека степен на бъбречно увреждане до терминален стадий на бъбречна болест, при които не се налага диализа (включително пациенти с GFR <15 ml/min) (вж. точка 4.2).

### *Чернодробно увреждане*

Тежкото увреждане на чернодробната функция води до намален клирънс и вследствие на това до удължено възстановяване от седация (вж. точка 4.2 и 4.8).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

Следната нежелана реакция не се наблюдава в клиничните изпитвания, но се наблюдава при животни, при които се влива разтвор с концентрации, сходни на тези, използвани в клиничната практика:

Първичните лезии, получени поради механично дразнене на съдовата стена по време на процедурата на пунктиране могат да се влошат при концентрации на ремимазолам над 1 до 2 mg/ml (инфузия) или над 5 mg/ml по време на приложение като болус.

### Репродукция и развитие

Проучванията за репродуктивна токсичност, проведени при максимално поносимото дозово ниво, не показват влияние върху мъжката или женската фертилност и върху параметрите на репродуктивната функция. При проучвания за ембриотоксичност при плъхове и зайци, дори и при най-високите нива на дозата, при които е установена токсичност за майката, са наблюдавани само гранични ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и леко повишена честота на ранни и общи резорбции). Ремимазолам и неговият основен метаболит се екскретират в млякото при плъхове и зайци. Неактивният основен метаболит CNS7054 е открит в плазмата на малките при зайци, но въпреки това не е известно дали ремимазолам се предава чрез кърмата на малките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Декстран 40 за инжекции

Лактоза монохидрат

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

В резултат от несъвместимости между Vufavo и съпътстващо прилагани разтвори може да се стигне до утаяване/помътняване, което може да причини оклузия на мястото на съдов достъп. Vufavo е несъвместим с Ringer лактат разтвор (известен също като комбиниран разтвор на натриев лактат или разтвор на Hartmann), Ringer ацетат разтвор, Ringer бикарбонат инфузионен разтвор, както и с други алкални разтвори, тъй като разтворимостта на продукта е ниска при рН 4 или повече.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага съпътстващо през същата инфузионна система заедно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

4 години

#### Стабилност при употреба след реконституиране

Химична и физична стабилност при употреба са демонстрирани за 24 часа при температура от 20°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от стъкло тип 1 със запушалка (бромбутилова гума) и обкатка (алуминий) със синьо полипропиленово отчупващо се капаче.

Вид опаковка: опаковка с 10 флакона

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Указания за употреба

Преди приложение Вуфаво трябва да се реконституира при асептични условия. Вуфаво трябва да се реконституира, като се добави 8,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен до бледожълт и практически без видими частици, като съдържа 2,5 mg/ml ремимазолам. Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета. Вуфаво е само за еднократна употреба. Обикновено след отваряне съдържанието на флакона трябва да се използва веднага (точка 6.3). За допълнителна информация относно приложението вижте точка 4.2.

#### Приложение заедно с други течности

Когато Вуфаво е реконституиран с натриев хлорид (0,9 %), е доказана съвместимост с:  
глюкоза 5 % w/v за интравенозна инфузия,  
глюкоза 20 % w/v инфузионен разтвор,  
натриев хлорид 0,45 % w/v и глюкоза 5 % w/v инфузионен разтвор,  
натриев хлорид 0,9 % w/v за интравенозна инфузия,  
разтвор на Рингер (натриев хлорид 8,6 g/l, калиев хлорид 0,3 g/l, калциев хлорид дихидрат 0,33 g/l)

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия  
Tel: +800 4453 4453  
Имейл: info@paion.com

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1505/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vufavo 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа ремимазоламов безилат, еквивалентен на 50 mg ремимазолам (remimazolam).

След реконституиране всеки милилитър от концентрата съдържа 5 mg ремимазолам. Необходимо е разреждане за достигане на крайна концентрация от 1-2 mg/ml.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 198 mg декстран 40 за инжекции.

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бял до почти бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ремимазолам 50 mg е показан при възрастни интравенозно за въвеждане във и поддържане на обща анестезия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Ремимазолам трябва да се прилага само в болници или подходящо оборудвани дневни стационари от лекари, обучени да прилагат анестезия.

Циркулаторната и дихателна функции трябва непрекъснато да се наблюдават (напр. чрез електрокардиограма (ЕКГ), пулсова оксиметрия) и винаги трябва да има на разположение средства за поддържане на проходимостта на дихателните пътища, за изкуствена вентилация и други средства за провеждане на реанимация (вж. точка 4.4).

### Дозировка

Дозата Vufavo трябва да се определи индивидуално въз основа на отговора на пациента и използваната премедикация.

Обикновено в комбинация с Vufavo се предлагат допълнителни опиоидни аналгетични средства.

### Въвеждане в анестезия

Скоростта на инфузията ремимазолам трябва да се настрои на 6 mg/min и да се оценява спрямо отговора на пациента, докато клиничните признаци покажат началото на анестезията и, когато е необходимо, може да се повишава постепенно до максимум 12 mg/min.

При повечето възрастни пациенти вероятно ще са необходими 10-40 mg Vyfavo.

### Поддържане на анестезия

Анестезията се поддържа с прилагане на ремимазолам чрез непрекъснатата инфузия.

Препоръчителната начална доза за поддържане на анестезия е 1 mg/min ремимазолам, при диапазон от 0,1-2,5 mg/min за поддържане на задоволителна анестезия въз основа на клиничната преценка.

За поддържане на анестезия по време на инфузията могат да се поставят допълнителни болуси по 6 mg за една минута в зависимост от клиничната необходимост. В рамките на 60 минути могат да се приложат максимум три (3) болуса с интервал от поне 5 минути помежду им.

Към края на оперативната намеса (напр. 15 минути преди края) дозата ремимазолам може да се титрира низходящо за по-лесно и бързо възстановяване от ефекта на анестезията.

### Специални популации

*Пациенти в старческа възраст, пациенти с физикален статус по скалата на Американското дружество на анестезиолозите (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS) III-IV и пациенти с телесно тегло < 50 kg*

Пациентите в старческа възраст и пациентите с ASA-PS III-IV може да са по-чувствителни към ефектите на анестетиците. Поради това е от особено значение преди приложение на ремимазолам да се направи внимателна оценка на общото състояние на пациентите  $\geq 65$  години и/или с ASA-PS III-IV, особено с ниско телесно тегло (< 50 kg), когато се взема решение за индивидуални корекции на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли начална доза към долната граница на диапазона.

### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата, при която и да е степен на бъбречно увреждане (включително при пациенти със скорост на гломерулна филтрация [GFR] <15 ml/min).

### *Чернодробно увреждане*

Ензимът (карбоксилестераза-1 [CES-1]), отговорен за метаболизма на ремимазолам се намира предимно в черния дроб, а клирънсът на ремимазолам се повлиява с нарастване на степента на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека (скор 5 и 6 по скалата на Child-Pugh) или умерена (скор 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (скор 10 до 15 по скалата на Child-Pugh; данни само от 3 участници в клинични изпитвания), клиничните ефекти могат да бъдат по-изразени и да траят по-дълго време, отколкото при здрави участници. Не се изискват корекции на дозата, но трябва да се обърне особено внимание на времето на титриране на дозите, като ремимазолам трябва да се титрира внимателно, до постигане на ефект при тези пациенти (вж. точка 4.4).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ремимазолам при деца и юноши на възраст от 0 до <18 години все още не са установени. Липсват данни.

### Други популации

Безопасността и ефикасността на ремимазолам при пациенти, подложени на интракраниална операция, и пациенти с вече съществуващи когнитивни разстройства все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Ремимазолам е предназначен за интравенозно приложение. Преди употреба ремимазолам трябва да се реконституира и разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, други бензодиазепини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Нестабилна миастения гравис.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Нежелани реакции от страна на сърдечносъдовата и дихателната система

Съобщени са нежелани реакции от страна на сърдечносъдовата и дихателната система при употребата на ремимазолам, включително респираторна депресия, брадикардия и хипотония. Приложението на ремимазолам може да бъде свързано с преходно повишаване на сърдечната честота (10-20 удара в минута), което да започне най-рано 30 секунди след началото на прилагането. Това повишаване на сърдечната честота съвпада с понижението на кръвното налягане и може да повлияе на корекцията на QT интервала с оглед на сърдечната честота, като премине в леко удължаване на QTcF през първите няколко минути след прилагане на дозата. Необходимо е да се обърне специално внимание при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ -годишна възраст), при пациенти с нарушена дихателна и/или сърдечна функция или при пациенти с влошено общо здравословно състояние (вж. точка 4.2).

### Съпътстваща употреба на опиоиди

Съпътстващата употреба на ремимазолам и опиоиди може да доведе до респираторна депресия, кома и смърт. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с продължителна употреба на опиоиди; не трябва да се счита, че тези ефекти ще бъдат отслабени (вж. точка 4.5).

### Съпътстващ прием на алкохол/депресанти на централната нервна система (ЦНС)

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на ремимазолам с алкохол или/и депресанти на ЦНС. Трябва да се избягва приемът на алкохол 24 часа преди приложението на ремимазолам. Такава съпътстваща употреба има потенциала да засилва клиничните ефекти на ремимазолам, включително с възможна поява на респираторна депресия (вж. точка 4.5).

### Дългосрочна употреба на депресанти на ЦНС

Пациентите, които са на дългосрочна терапия с бензодиазепини (напр. за инсомния или тревожни разстройства), може да развият толерантност към седативните/хипнотичните ефекти на ремимазолам. Следователно за постигане на желаното ниво на анестезия може да е необходима по-голяма кумулативна доза ремимазолам. Сходен ефект е възможно да се наблюдава и с други депресанти на ЦНС. Препоръчва се да се следва схемата на титриране, посочена в точка 4.2, и да се титрира с покачване на дозата въз основа на отговора на пациента до постигане на желаната дълбочина на анестезия (вж. точка 4.5).

## Наблюдение

Ремимазолам трябва да се прилага само от медицински специалисти, обучени да прилагат анестезия в условия, подходящо оборудвани за наблюдение и подпомагане на дихателната и сърдечносъдовата функция. Персоналът, който ще прилага ремимазолам, трябва да бъде подходящо обучен за разпознаването и справянето с очаквани нежелани реакции, включително провеждане на кардиопулмонална ресусцитация (вж. точка 4.2). Лекарят трябва също да е запознат с типичното време, необходимо на пациентите да се възстановят от ефектите на ремимазолам и съпътстващия опиоид, използван в клиничните изпитвания (вж. точка 5.1), но то може да варира при отделните пациенти. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, докато медицинският специалист прецени, че са се възстановили в достатъчна степен.

## Амнезия

Ремимазолам може да причини антероградна амнезия. По-продължителната амнезия, може да породи проблеми при амбулаторни пациенти, които са планирани за изписване след интервенцията. След като им е прилаган ремимазолам, пациентите трябва да бъдат оценени и изписани от болницата или освободени от кабинета от своя лекар само след подходяща консултация и съдействие.

## Чернодробно увреждане

Възможно е клиничните ефекти да са по-изразени и продължителни при пациенти с тежко чернодробно увреждане поради намален клирънс (вж. точка 5.2). Възможно е тези пациенти да са по-податливи на респираторна депресия (вж. точка 4.8).

## Миастения гравис

Трябва да се обърне особено внимание, когато ремимазолам се прилага на пациент с миастения гравис (вж. точка 4.3).

## Злоупотреба с лекарства и физическа зависимост

Има потенциална възможност за злоупотреба с ремимазолам и развитие на зависимост към него. Това трябва да се има предвид, когато се предписва или прилага ремимазолам, когато са налице опасения за повишен риск от неправилна употреба или злоупотреба.

## Делириум

Постоперативен делириум и свързани с него невропсихични събития възникват с честота в диапазона от 4 до 53,3% според различни публикувани проучвания със средства за седация или за анестезия, използвани при операция или дълбока седация при интензивни грижи. Рисковите фактори включват, не са ограничени до старческа възраст, вече съществуващи когнитивни разстройства, продължителност и дълбочина на анестезията или седацията, по-високи дози дългодействащи бензодиазепини, метаболитни разстройства като диабет, електролитни разстройства, хипоксия, хиперкалния, хипотония и инфекции. Въпреки че не е известно дали ремимазолам сам по себе си може да причини или да допринесе за риска от постоперативен делириум, трябва да се използва най-ниската ефективна доза. Ако възникне постоперативен делириум, наред с подходящото лечение на самия делириум, трябва подходящо да се лекуват и всички имащи отношение рискови фактори. Пациентите не трябва да се изписват преди пълното възстановяване на когнитивните им способности поради потенциален риск например от злополуки.

## Парадоксални реакции

При употреба на бензодиазепини се съобщава за парадоксални реакции, като възбуда, неволеви движения (включително тонично-клонични конвулсии и тремор на мускулите), хиперактивност, враждебност, гневни изблици, агресивност, пароксизмална възбуда и нападение. Тези реакции по-често възникват при пациенти в старческа възраст при прилагане на високи дози и/или когато инжекцията е поставена бързо.

## Удължен ефект на лекарствения продукт

При някои пациенти постоперативно се наблюдава удължен ефект на ремимазолам след края на приложението (седация, време до възстановяване на ориентацията). Това се случва по-често при пациенти в старческа възраст (> 65 години), тези с ASA III-IV и получаващите ремимазолам в по-високи дози през последния час на анестезията (вж. точка 4.8).

## Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 198 mg декстран 40 за инжекции във всеки 50 mg флакон. Декстраните може да причинят анафилактични/анафилактоидни реакции при някои пациенти.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

Ремимазолам се метаболизира от CES, тип 1A. Не са провеждани *in vivo* проучвания за лекарствени взаимодействия. *In vitro* данните са обобщени в точка 5.2.

### Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

#### *Засилена седация с депресанти на ЦНС и опиоиди*

Съпътстващото приложение на ремимазолам с опиоиди и депресанти на ЦНС, включително алкохол, е вероятно да доведе до засилена седация и кардиореспираторна депресия. Примерите включват опиоидни производни (използвани като аналгетици, антитусивни лекарства или субституираща терапия), антипсихотици, други бензодиазепини (използвани като анксиолитици или хипнотици), барбитурати, пропофол, кетамин, етоmidат, седативни антидепресанти, по-старо поколение блокери на H<sub>1</sub>-хистаминовите рецептори и централно действащи антихипертензивни лекарствени продукти.

Съпътстващата употреба на ремимазолам и опиоиди може да доведе до дълбока седация и респираторна депресия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на респираторна депресия и да се следи дълбочината на седацията/анестезията (вж. точка 4.2 и 4.4).

Трябва да се избягва прием на алкохол 24 часа преди приложението на ремимазолам, тъй като той може значително да засили седативния ефект на ремимазолам (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на ремимазолам при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Vufavo по време на бременност.

## Кърмене

Не е известно дали ремимазолам и неговият основен метаболит (CNS7054) се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на ремимазолам и CNS7054 в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата; поради това трябва да се избягва прилагането на ремимазолам при майки кърмачки. Ако е необходимо да се приложи ремимазолам, се препоръчва спиране на кърменето в продължение на 24 часа след края на приложението.

## Фертилитет

Липсват данни по отношение на ефектите на ремимазолам върху фертилитета при хора. При проучвания при животни не е установен ефект върху чифтосването или фертилитета при третиране с ремимазолам (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ремимазолам повлиява в голяма степен способността за шофиране и работа с машини. Преди приема на ремимазолам пациентът трябва да бъде предупреден да не шофира и да не работи с машини, докато не се възстанови напълно. Лекар трябва да прецени дали на пациента може да бъде позволено да си отиде вкъщи и да възобнови нормалните си дейности. Препоръчва се на пациента да му бъдат дадени подходящи съвети и да му бъде оказано съдействие, когато ще се връща вкъщи след изписването (вж. точка 4.4).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти, получили ремимазолам интравенозно за обща анестезия, са хипотония (51 %), гадене (22,1 %), повръщане (15,2 %) и брадикардия (12,8 %). Трябва да се вземат предпазни мерки по отношение на безопасността в случай на поява на хипотония и брадикардия в клиничната практика (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с интравенозно приложен ремимазолам, наблюдавани при контролирани клинични изпитвания при обща анестезия, са представени в табличен вид по-долу в Таблица 1 съгласно системно-органен клас и честота по MedDRA. В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по степен на сериозност. Категориите по честота са както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции**

Нарушения на имунната система С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Психични нарушения Чести	Възбуда
Нарушения на нервната система Чести	Главоболие Замаяност
Сърдечни нарушения Много чести	Брадикардия <sup>1*</sup>
Съдови нарушения Много чести	Хипотония <sup>2*</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести Нечести	Респираторна депресия <sup>3*</sup> Хълцане
Стомашно-чревни нарушения Много чести Много чести Нечести	Гадене Повръщане Глосоптоза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Чести Чести Нечести	Втрисане Удължен лекарствен ефект <sup>4*</sup> Хипотермия

<sup>1</sup> Брадикардия обхваща следните идентифицирани събития: брадикардия, синусова брадикардия и намалена сърдечна честота.

<sup>2</sup> Хипотонията обхваща следните идентифицирани събития: хипотония, процедурна хипотония, постпроцедурна хипотония, понижено кръвно налягане, понижено средно артериално налягане, ортостатична хипотония и ортостатична непоносимост.

<sup>3</sup> Респираторната депресия обхваща следните идентифицирани събития: хипоксия, понижена дихателна честота, диспнея, намалена кислородна сатурация, хипопнея, респираторна депресия и респираторно нарушение.

<sup>4</sup> Удълженият лекарствен ефект обхваща следните идентифицирани събития: забавено възстановяване след анестезия, сънливост и удължено действие на лекарствения продукт.

\* Вижте описанието на избраните нежелани реакции

#### Описание на избрани нежелани реакции

Съобщените нежелани реакции хипотония, респираторна депресия и брадикардия представляват медицински термини, които включват група събития (вж. бележки под линия 1-3 в таблица 1); честотата на съобщаваните събития при най-малко 1 % от пациентите, получавали ремимазолам, е представена в таблица 2 по-долу по степен на тежест:

**Таблица 2: Избрани нежелани реакции**

Нежелана реакция Термин, отговарящ на съобщеното събитие	Лека	Умерена	Тежка
<b>Брадикардия</b>			
Брадикардия	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Понижена сърдечна честота	1,2 %	0,6 %	0 %
<b>Хипотония</b>			
Понижено кръвно налягане	18 %	2,1 %	0 %
Хипотония	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Понижено средно артериално налягане	3 %	0,1 %	0 %
Процедурна хипотония	2,5 %	0,6 %	0 %

Респираторна депресия			
Понижена кислородна сатурация	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Хипоксия	3 %	0,3 %	0 %

#### Други специални популации

##### Старческа възраст и/или пациенти с ASA-PS III-IV

###### *Кардиореспираторни събития*

В контролирани изпитвания при обща анестезия, пациентите на възраст  $\geq 65$  години имат по-висока честота на събития, групирани под термина хипотония (64,2 % срещу 35,4 %), респираторна депресия (11,6 % срещу 5,8 %) и брадикардия (19 % срещу 4,5 %), отколкото пациентите на възраст под 65 години. При пациентите с ASA-PS III-IV също има по-висока честота на хипотония (70,2 % спрямо 32,6 %), респираторна депресия (15,7 % спрямо 2,4 %) и брадикардия (18,1 % срещу 6,9 %), отколкото при пациентите с ASA-PS I-II (вж. точки 4.2 и 4.4).

###### *Удължена седация*

В контролирани изпитвания при обща анестезия, пациентите на възраст  $\geq 65$  години имат по-висока честота на събития, групирани под термина удължен лекарствен ефект (11 % срещу 2,3 %), отколкото пациентите на възраст под 65 години. При пациентите с ASA-PS III-IV също има по-висока честота на удължен лекарствен ефект (12,7 % срещу 1,2 %), отколкото при пациентите с ASA-PS I-II (вж. точка 4.4).

##### Пациенти с чернодробно увреждане

Респираторна депресия (хипоксия/намалена кислородна сатурация) е съобщена при 2 от 8 участници с умерено чернодробно увреждане и при 1 от 3 участници с тежко чернодробно увреждане, включени в специално клинично изпитване, оценяващо ремимазолам при чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Очаква се симптомите на предозиране с ремимазолам да се проявят като усилване на фармакологичното му действие и да се характеризират с един или повече от следните признаци: хипотония, брадикардия и респираторна депресия.

### Лечение при предозиране

Трябва да се проследяват жизнените показатели на пациента и да се започне прилагането на поддържащи мерки, като те се определят от клиничното състояние на пациента, включително е необходимо осигуряване на проходимост на дихателните пътища, на достатъчна вентилация и адекватен интравенозен достъп. Освен това пациентите може да имат нужда от симптоматично лечение при ефекти от страна на сърдечносъдовата и централната нервна система.

Флумазенил, специфичен бензодиазепинов рецепторен антагонист, е показан за пълно или частично неутрализиране на седативните ефекти на бензодиазепините и може да се използва в ситуации, когато е налице или има съмнение за предозиране с ремимазолам.

Флумазенил е предназначен като допълнение към, а не като заместител на подходящото лечение на предозиране с бензодиазепини. Флумазенил само ще неутрализира предизвиканите от бензодиазепините ефекти, но няма да неутрализира ефектите на други, прилагани съпътстващо лекарствени продукти, например опиоиди.

Пациентите, лекувани с флумазенил, трябва да бъдат наблюдавани за поява на повторна седация, респираторна депресия и други остатъчни ефекти на бензодиазепините в продължение на подходящ период от време след лечението. Въпреки това, тъй като елиминационният полуживот на флумазенил е приблизително същият като на ремимазолам, рискът от повторна седация след прилагане на флумазенил е нисък.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, сънотворни и седативни средства, АТС код: N05CD14.

#### Механизъм на действие

Ремимазолам е бензодиазепиново производно с ултракратко седативно/хипнотично действие. Ефектите на ремимазолам върху ЦНС зависят от приложената интравенозно доза и от използването или не на други лекарствени продукти. Ремимазолам се свързва с висок афинитет с местата за свързване на бензодиазепини върху рецепторите за гама-аминомаслена киселина тип А [ $\gamma$  amino butyric acid type A, GABA<sub>A</sub>], докато неговият метаболит, производно на карбоксиловата киселина (CNS7054), има приблизително 300 пъти по-нисък афинитет към тези рецептори. Ремимазолам не показва изявена селективност спрямо отделните подвидове на GABA<sub>A</sub> рецептора.

#### Фармакодинамични ефекти

Основният фармакодинамичен ефект на ремимазолам е седативен и хипнотичен. Седация се наблюдава като се започне с единични болус дози от 0,05 до 0,075 mg/kg при здрави млади възрастни с начало 1 до 2 минути след прилагане. Индукцията на лека до умерена седация се свързва с плазмени нива от около 0,2 µg/ml. Загуба на съзнание се наблюдава при доза 0,1 mg/kg (в старческа възраст) или 0,2 mg/kg (при здрави млади хора), които съответстват на плазмени концентрации около 0,65 µg/ml. По време на поддържането на анестезията плазмените концентрации на ремимазолам обикновено са около 1 µg/ml, когато се прилага съпътстващо. Времето до пълно възстановяване на съзнанието е 10 мин при доза 0,075 mg/kg ремимазолам.

Приложението на ремимазолам може да причини антероградна амнезия, която пречи на пациентите да си спомнят събития, настъпили по време на процедурата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на ремимазолам се основава на две основни проучвания CNS7056-022 и ONO-2745-05 при възрастни пациенти (на възраст от 20 до 91 години) с ASA-PS I-IV, които са подложени на смесени планирани операции. Базата данни за ремимазолам обхваща също и допълнителни контролирани с пропофол клинични изпитвания при сърдечна хирургия (CNS7056-010 и CNS7056-011).

ONO-2745-05: Това е многоцентрово, рандомизирано, паралелногрупово изпитване фаза IIb/III на ремимазолам в сравнение с пропофол при пациенти, оценени като ASA клас I или II, подложени на оперативно лечение под обща анестезия, което се провежда в Япония. Ремимазолам се прилага при доза 6 (n=158) или 12 mg/kg/h (n=156) чрез непрекъснатата интравенозна инфузия до загуба на съзнание. След загуба на съзнание се започва непрекъснатата

интравенозна инфузия при доза 1 mg/kg/h, след което скоростта на инфузията се коригира, както е подходящо (до максимална разрешена доза 2 mg/kg/h) на базата на проследяване на общото състояние на отделните участници до края на операцията.

CNS7056-022: Това е европейско, потвърждаващо изпитване за установяване на не по-малка ефикасност и превъзходство на ремимазолам по отношение на хемодинамичната стабилност в сравнение с пропофол за въвеждане и поддържане на обща анестезия при планова операция на пациенти, оценени като ASA клас III или IV. Пациентите са рандомизирани в групата на ремимазолам (n=270) или пропофол (n=95). Ремимазолам се прилага при доза 6 mg/min в продължение на 3 минути, последвана от 2,5 mg/min в продължение на 7 минути и 1,5 mg/min в продължение на още 10 минути. След това общата анестезия се поддържа при скорост на инфузията 1 mg/min с корекции между 0,7 и 2,5 mg/min на базата на проследяване на общото състояние на отделните участници до края на операцията.

Първичните крайни точки в основните клинични изпитвания са дефинирани като:

- Процент на времето за поддържане на обща анестезия според индекса Narcotrend (NCI)  $\leq 60$  (CNS7056-022)
- Потенциал за действие като общ анестетик, оценена като съставна крайна точка от 3 променливи: „интраоперативно събуждане или спомен от операцията“, „необходимост от спасителна седация с други средства за седация“ и „движения на тялото“ (ONO-2745-05).

Първичната крайна точка се достига и при двете клинични изпитвания (вж. таблица 3). Всички дози ремимазолам са с не по-малка ефикасност в сравнение с пропофол.

**Таблица 3: Първични крайни точки от основни клинични изпитвания**

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 <sup>1</sup>	PROP	RMZ6 <sup>2</sup>	RMZ12 <sup>3</sup>	PROP
Потенциал като общ анестетик	-	-	100 %	100 %	100 %
Средно време според индекса Narcotrend $\leq 60$	95 %	99 %	-	-	-

Индукционна доза 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) или 12 mg/kg/h (3); RMZ; ремимазолам, PROP: пропофол

В CNS7056-022 хемодинамичната стабилност, оценена като абсолютна и релативна хипотония и използване на вазопресори, е ключова вторична крайна точка. Това се оценява по време на периода преди началото на операцията и е обобщено в таблица 4. Пациентите, лекувани с ремимазолам, имат по-малко случаи на средно артериално налягане (САН) под 65 mmHg в продължение на 1 минута и по-малко случаи на прилагане на вазопресори.

**Таблица 4: Вторични крайни точки в клинично изпитване фаза 3 CNS7056-022**

<b>Крайна точка</b>	<b>Ремимазолам N = 270</b>	<b>Пропофол N = 95</b>
<p><b>САН &lt; 65 mmHg</b></p> <p>САН &lt;65 mmHg в продължение на 1 минута от началото на въвеждане на ИЛП до 15 минути след първия разрез на кожата, брой събития</p> <p>Средно ± стандартно отклонение ДИ 95% Медиана (минимум, максимум)</p> <p>Разлика в средните стойности, изчислена по метода на най-малките квадрати, между отделните лечения (95% ДИ)</p>	<p>6,62 ± 6,604 (5,83 до 7,41) 5 (2, 10)</p>	<p>8,55 ± 8,944 (6,75 до 10,4) 6 (3, 11)</p>
<p><b>Употреба на норепинефрин</b></p> <p>Норепинефринови болуси или инфузия, или непрекъснатата инфузия в продължение на 2 минути, брой събития</p> <p>Средно ± стандартно отклонение ДИ 95% Медиана (минимум, максимум)</p> <p>Разлика в средните стойности, изчислена по метода на най-малките квадрати, между отделните лечения (95% ДИ)</p>	<p>14,06 ± 13,540 (12,4 до 15,7) 12 (0, 63)</p>	<p>19,86 ± 14,560 (16,9 до 22,8) 21 (0, 66)</p>
<p><b>САН &lt; 65 mmHg И/ИЛИ употреба на норепинефрин</b></p> <p>Брой събития</p> <p>Средно ± стандартно отклонение ДИ 95% Медиана (минимум, максимум)</p> <p>Разлика в средните стойности, изчислена по метода на най-малките квадрати, между отделните лечения (95% ДИ)</p>	<p>20,68 ± 16,444 (18,7 до 22,6) 21 (0, 68)</p>	<p>28,41 ± 17,468 (24,9 до 31,9) 30 (0, 75)</p>

ИЛП = изпитван лекарствен продукт; САН = средно артериално кръвно налягане

Профилът на ремимазолам за начало на действието и възстановяване след приложение се характеризира от вторичните крайни точки, свързани с времето до настъпване на събитието, оценени в основните клинични изпитвания. Във всяко изпитване крайните точки, свързани с времето до възстановяване са с малко по-голяма продължителност в групите на ремимазолам, отколкото в групата на пропофол (таблица 5).

**Таблица 5: Крайни точки за въвеждане и възстановяване в клинични изпитвания фаза 3**

Медиана на времето	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ <sup>1</sup>	PROP <sup>4</sup>	RMZ <sup>6</sup>	RMZ <sup>12</sup> <sup>3</sup>	PROP
Крайни точки за въвеждане					
- Време до загуба на съзнание	2,5 min	3 min	100,5 sec	87,5 sec	80 sec
Пациенти (n)	268	95	150	150	75
95% ДИ	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
мин.; макс.	NA	NA	24; 165 sec	30; 170 sec	17; 280 sec
Крайни точки за възстановяване					
Време от края на прилагането на ИЛП <sup>§</sup> до					
- Екстубация	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Пациенти (n)	263	95	150	150	75
95% ДИ	11 – 13 min	10 – 12 min	NA	NA	NA
Трим. 1; трим. 3	8; 18 min	8; 15 min	NA	NA	NA
Мин.; макс.	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Събуждане <sup>#</sup>	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Пациенти (n)	257	95	150	150	75
95% ДИ	13 – 17 min	10 – 13 min	NA	NA	NA
Трим. 1; трим. 3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
Мин.; Макс.	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Ориентация <sup>##</sup>	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Пациенти (n)	262	95	149	149	75
95% ДИ	47 – 61 min	27 – 33 min	NA	NA	NA
Трим. 1; Трим. 3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA 2; 125 min	NA
Мин.; Макс.	Не е приложимо	NA	3; 106 min	min	4; 86 min
- Модифициран скор по Aldrete $\geq$ 9	53 min	37 min			
Пациенти (n)	260	94			
95% CI	44 – 58 min	28 – 45 min	NA	NA	NA
Трим. 1; Трим. 3	30; 98 min	21; 88 min			
Мин.; Макс.	NA	NA			
- Извеждане от операционната зала			25 min	25 min	16 min
Пациенти (n)			150	150	75
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA
Трим. 1; Трим. 3			NA	NA	NA
Мин.; Макс.			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Индукционни дози ремимазолам (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h или (3) 12 mg/kg/h, (4) доза пропофол със сила на действие, равна на тази на ремимазолам

# ONO-2745-05: отваряне на очи; CNS7056-022: отговор на вербална команда ((MOAA/S $\geq$ 4)

## ONO-2745-05: посочване на дата на раждане; CNS7056-022: ало и авто ориентираност

§ Изпитван лекарствен продукт

Съкращения: Q1=1-во тримесечие; Q3=3-то тримесечие; NA=неприложимо

### Клинична безопасност

Честотата на настъпващите в хода на приложението нежелани събития в контролирани с пропофол изпитвания е съответно 90,7 % в групите на ремимазолам с ниска индукционна доза, 83,7 % в групите на ремимазолам с висока индукционна доза и 92,5 % в групите на пропофол. По-специално честотата на хемодинамичните нежелани събития е по-ниска в групите на доза ремимазолам в сравнение с групите на пропофол.

**Таблица 6: Брой пациенти с нежелани събития, свързани с хемодинамична нестабилност, в контролирани с пропофол клинични изпитвания**

Общ брой пациенти	Ремимазолам N=671	Пропофол N=226
Брой пациенти със събития		
Хипотония n (n/N%) [95% ДИ]	344 (51,3%) [47,5-55,0]	150 (66,4%) [59,0-72,2]
Брадикардия n (n/N%) [95% ДИ]	96 (14,3%) [11,9-17,2]	50 (22,1%) [17,2-28,0]

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Вуфаво в една или повече подгрупи на педиатричната популация в състояние на обща анестезия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Ремимазолам се прилага интравенозно.

### Разпределение

Ремимазолам има среден полуживот на разпределение ( $t_{1/2\alpha}$ ) от 0,5 до 2 минути. Обемът му на разпределение ( $V_d$ ) е 0,9 l/kg. Ремимазолам и неговият основен метаболит (CNS7054) се свързват с плазмените протеини в умерена степен (~ 90 %), предимно с албумин.

### Биотрансформация

Ремимазолам е естер, който бързо се превръща във фармакологично неактивен метаболит, производно на карбоксилната киселина (CNS7054) чрез CES-1, намиращ се основно в черния дроб.

Основният път на метаболизъм на ремимазолам е чрез превръщане в CNS7054, който след това се метаболизира допълнително в малка степен чрез хидроксилиране и глюкурониране.

Превръщането в CNS7054 се осъществява чрез чернодробни карбоксилестерази (главно тип 1A), без съществено участие на цитохром P450 ензимите.

*In vitro* проучванията не показват, че ремимазолам или CNS7054 инхибират цитохром P450 изоензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 и CYP2C8. Липсва индуциране на основните индуцируеми P450 изоензими при хора: 1A2, 2B6 и 3A4. *In vitro* проучванията не показват клинично значимо повлияване от CES инхибиторите и субстратите върху метаболизма на ремимазолам. Ремимазолам не е значим субстрат на група лекарствени транспортери при хората (OATP1B1, OATP1B3, BCRP и MDR1 (=P-гликопротеин)). Същото се отнася и за CNS7054, изследван за MRP2-4. Установено е, че за разлика от ремимазолам CNS7054 е субстрат на MDR1 и BCRP. Не е наблюдавано или липсва съответно инхибиране на лекарствените транспортери OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP или MDR1 от ремимазолам или CNS7054.

### Елиминиране

Ремимазолам има среден полуживот на елиминиране ( $t_{1/2\beta}$ ) от 7 до 11 минути. Симулираното чувствително към контекста полувреме след 4-часова инфузия е  $6,6 \pm 2,4$  минути. Клирънсът е висок ( $68 \pm 12$  l/h) и не е свързан с телесното тегло. При здрави участници най-малко 80 % от дозата на ремимазолам се екскретира в урината под формата на CNS7054 в рамките на 24 часа. В урината се откриват само следи (0,1 %) от непроменен ремимазолам.

## Линейност

Отношението между дозата ремимазолам, максималната плазмена концентрация на ремимазолам ( $C_{max}$ ) и общата експозиция ( $AUC_{0-\infty}$ ) предполага дозозависима фармакокинетика при доброволци в дозовия диапазон 0,01-0,5 mg/kg.

## Специална популация

### *Старческа възраст*

Възрастта няма значим ефект върху фармакокинетиката на ремимазолам (вж. точка 4.2).

### *Бъбречно увреждане*

Фармакокинетиката на ремимазолам не е променена при пациенти от лека степен на бъбречно увреждане до терминален стадий на бъбречна болест, при които не се налага диализа (включително пациенти с  $GFR < 15 \text{ ml/min}$ ) (вж. точка 4.2).

### *Чернодробно увреждане*

Тежкото увреждане на чернодробната функция води до намален клирънс и вследствие на това до удължено възстановяване от седация (вж. точка 4.2 и 4.8).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане и генотоксичност.

Следната нежелана реакция не се наблюдава в клиничните изпитвания, но се наблюдава при животни, при които се влива разтвор с концентрации, сходни с тези, използвани в клиничната практика: първичните лезии, получени поради механично дразнене на съдовата стена по време на процедурата на пунктиране могат да се влошат при концентрации на ремимазолам над 1 до 2 mg/ml (инфузия) или над 5 mg/ml при приложение като болус.

## Репродукция и развитие

Проучванията за репродуктивна токсичност, проведени при максимално поносимото дозово ниво, не показват влияние върху мъжкия или женския фертилитет и върху параметрите на репродуктивната функция. При проучвания за ембриотоксичност при плъхове и зайци, дори и при най-високите нива на дозата, при които е установена токсичност за майката, са наблюдавани само гранични ембриотоксични ефекти (намалено тегло на плода и леко повишена честота на ранни и общи резорбции). Ремимазолам и неговият основен метаболит се екскретират в млякото при плъхове, зайци и овце. Неактивният основен метаболит CNS7054 е открит в плазмата на сукалчетата при зайци. При агнета сукалчета пероралното приложение на мляко с добавен ремимазолам води до пренебрежима бионаличност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Декстран 40 за инжекции

Лактоза монохидрат

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

В резултат от несъвместимости между Вуфаво и съпътстващо прилагани разтвори може да се стигне до утаяване/помътняване, което може да причини оклузия на мястото на съдов достъп.

Вуфаво е несъвместим с Ringer лактат разтвор (известен също като комбиниран разтвор на натриев лактат или разтвор на Hartmann), Ringer ацетат разтвор, Ringer бикарбонат инфузионен разтвор, както и с други алкални разтвори, тъй като разтворимостта на продукта е ниска при рН 4 или повече.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага съпътстващо през същата инфузионна система заедно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

4 години

#### Стабилност при употреба след реконституиране

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при температура от 20°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от стъкло тип 1 със запушалка (бромбутилова гума) и обкатка (алуминий) със зелено полипропиленово отчупващо се капаче.

Вид опаковка: опаковка с 10 флакона

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Общи предпазни мерки

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Трябва да се използват антисептични техники при реконституирането и разреждането на продукта. След отваряне на флакона, неговото съдържание трябва да се използва незабавно (вж. точка 6.3).

#### Указания за реконституиране

Вуфаво трябва да се реконституира, като се добави 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, и внимателно да се завърти, докато прахът се разтвори изцяло. Реконституираният Вуфаво е бистър и безцветен до светложълт. Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета.

### Указания за разреждане

За да се приложи, реконституираният разтвор трябва допълнително да се разреди. Подходящият обем реконституиран разтвор ремимазолам трябва да се изтегли от флакона(ите) и да се постави в спринцовка или инфузионен сак, съдържащ(а) натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се постигне крайна концентрация 1-2 mg/ml ремимазолам (таблица 7).

**Таблица 7 Указания за разреждане**

<b>Реконституиран разтвор</b>	<b>Крайна концентрация 2 mg/ml</b>	<b>Крайна концентрация 1 mg/ml</b>
5 mg/ml (50 mg реконституиран с 10 ml)	Разредете 10 ml реконституиран разтвор с 15 ml натриев хлорид (0,9%) инжекционен разтвор	Разредете 10 ml реконституиран разтвор с 40 ml натриев хлорид (0,9 %) инжекционен разтвор

За допълнителна информация относно приложението вижте точка 4.2.

### Приложение заедно с други течности

Когато Вуфаво е реконституиран и разреден за употреба в натриев хлорид (0,9 %), както е описано по-горе, е доказана съвместимост с:  
глюкоза 5 % т./об. за интравенозна инфузия,  
глюкоза 20 % т./об. инфузионен разтвор,  
натриев хлорид 0,45 % т./об. и глюкоза 5 % т./об. инфузионен разтвор,  
натриев хлорид 0,9 % т./об. за интравенозна инфузия,  
разтвор на Ringer (натриев хлорид 8,6 g/l, калиев хлорид 0,3 g/l, калциев хлорид дихидрат 0,33 g/l).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага съпътстващо през същата инфузионна система заедно с други лекарствени продукти, с изключение нна посочените в тази точка.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия  
тел.: +800 4453 4453  
имейл: info@paion.com

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1505/002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **- Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **- План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Вуфаво 20 mg прах за инжекционен разтвор  
ремимазолам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа ремимазоламов безилат, еквивалентен на 20 mg ремимазолам.  
Концентрация след реконституиране: 2,5 mg/ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: декстран 40 за инжекции, лактоза монохидрат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор  
10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Прочетете листовката за срока на годност на реконституираното лекарство.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1505/001 **опаковка от 10 флакона**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон от стъкло от 12 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Вуфаво 20 mg прах за инжекционен разтвор  
ремимазолам  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

След реконституиране: 2,5 mg/ml

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Буфаво 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор  
ремимазолам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа ремимазоламов безилат, еквивалентен на 50 mg ремимазолам.  
Концентрация след реконституиране: (5 mg/ml)  
Концентрация след разреждане: 1 или 2 mg/ml

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: декстран 40 за инжекции, лактоза монохидрат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор  
10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане  
Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО****8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Прочетете листовката за срока на годност на реконституираното лекарство.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1505/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон от стъкло от 12 ml**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Вуфаво 50 mg прах за концентрат  
ремимазолам  
i.v. след реконституиране и разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Вуфаво 20 mg прах за инжекционен разтвор ремимазолам (remimazolam)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Вуфаво и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Вуфаво
3. Как се прилага Вуфаво
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Вуфаво
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Вуфаво и за какво се използва

Вуфаво е лекарство, съдържащо активното вещество ремимазолам. Ремимазолам принадлежи към група лекарства, известни като бензодиазепини.

Вуфаво е средство за седация, което се прилага преди медицинско изследване или процедура, за да Ви накара да се отпуснете и да се почувствате сънливи (успокоени).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Вуфаво

##### Не трябва да приемате Вуфаво:

- ако сте алергични към ремимазолам или към други бензодиазепини (например мидазолам) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате нестабилна форма на заболяване, наречено миастения гравис (слабост на мускулите), при което отслабват гръдните Ви мускули, които Ви помагат да дишате.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Вуфаво, ако имате тежко заболяване или състояние, и по-специално:

- ако имате много ниско или много високо кръвно налягане или лесно припадате;
- ако имате сърдечни проблеми, особено много забавен и/или неправилен (с нарушен ритъм) пулс;
- ако имате проблеми с дишането, включително задух;
- ако имате тежко чернодробно заболяване;
- ако страдате от заболяване, наречено миастения гравис, при което имате слабост на мускулите;
- редовно приемате наркотици за развлечение или ако преди сте имали проблеми с употребата на наркотици.

Вуфаво може да причини временна загуба на памет. Вашият лекар ще Ви прегледа, преди да напуснете болницата или клиниката и ще Ви даде необходимите съвети.

#### **Деца и юноши**

Вуфаво не трябва да се прилага при пациенти на възраст под 18 години, тъй като лекарството не е изследвано при деца и юноши.

#### **Други лекарства и Вуфаво**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, и по специално:

- опиоиди (включително болкоуспокояващи като морфин, фентанил и кодеин или някои лекарства за кашлица или лекарства за заместителна опиоидна терапия);
- антипсихотици (лекарства за лечение на определени психични заболявания);
- анксиолитици (транквилизатори или лекарства, които намаляват безпокойството);
- лекарства, които предизвикват успокоение (напр. темазепам или диазепам);
- антидепресанти (лекарства за лечение на депресия);
- някои антихистамини (лекарства за лечение на алергии);
- някои антихипертензивни средства (лекарства за лечение на високо кръвно налягане).

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате други лекарства, тъй като съпътстващата употреба на повече от едно лекарство може да промени ефекта им.

#### **Вуфаво и алкохол**

Алкохолът може да промени ефекта на Вуфаво. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра:

- какво количество алкохол приемате редовно или ако сте имали проблеми с употребата на алкохол.

Не пийте алкохол 24 часа преди да Ви бъде приложен Вуфаво.

#### **Бременност и кърмене**

Не трябва да Ви се прилага Вуфаво, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. Информирайте Вашия лекар или сестра, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Ако сте кърмеща майка, недейте да кърмите в продължение на 24 часа след прилагането на това лекарство.

#### **Шофиране и работа с машини**

От Вуфаво ще станете сънливи, разсеяни и ще бъде засегната способността Ви да се концентрирате. Въпреки че тези ефекти изчезват бързо, не трябва да шофирате и да работите с машини, докато тези ефекти не изчезнат напълно. Попитайте Вашия лекар за това кога можете да шофирате или да работите с машини отново.

Вуфаво съдържа декстран 40 за инжекции

Това лекарство съдържа 79,13 mg декстран 40 за инжекции във всеки флакон. В редки случаи декстраните могат да причинят тежки алергични реакции. Ако имате затруднено дишане или подуване, или чувствате отпадналост, потърсете медицинска помощ веднага.

### **3. Как се прилага Вуфаво**

Вашият лекар ще прецени каква е подходящата за Вас доза.

Вашето дишане, сърдечна честота и кръвно налягане ще бъдат проследявани по време на процедурата и при необходимост лекарят ще коригира дозата.

Лекар или медицинска сестра ще Ви прилагат Вуфаво чрез инжектиране във вена (в кръвообращението) преди и по време на Вашето медицинско изследване или процедура. Преди да се използва Вуфаво се смесва със стерилен физиологичен разтвор, за да се получи разтвор.

### **След процедурата**

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават известно време след седацията, за да са сигурни, че се чувствате добре и сте в състояние да се приберете вкъщи.

### **Ако Ви е приложено прекалено голямо количество Вуфаво**

Ако Ви е приложено прекалено голямо количество Вуфаво, е възможно да имате следните симптоми:

- възможно е да се почувствате замаяни;
- възможно е да се почувствате объркани;
- възможно е да се почувствате сънливи;
- зрението Ви може да е замъглено или може да имате неволни движения на очите (играещи очи);
- възможно е да се почувствате развълнувани;
- възможно е да почувствате слабост;
- кръвното Ви налягане може да спадне;
- пулсът Ви може да се забави;
- дишането може да стане бавно и повърхностно;
- възможно е да изпаднете в безсъзнание.

Вашият лекар ще знае как да Ви лекува.

Попитайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси, свързани с употребата на това лекарство.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (*може да засегнат повече от 1 на 10 души*)

- Ниско кръвно налягане
- Необичайно бавно или повърхностно дишане (и намалено насищане на кръвта с кислород)

Чести (*може да засегнат не повече от 1 на 10 души*)

- Главоболие
- Чувство на замаяване
- Забавен пулс
- Прилошаване (гадене)
- Повръщане

Нечести (*може да засегнат не повече от 1 на 100 души*)

- Сънливост
- Усещане за студ
- Втрисане
- Хълцане

С неизвестна честота (*от наличните данни не може да бъде направена оценка*)

- внезапна, тежка алергична реакция

## **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Vufavo**

Медицинските специалисти в болницата или клиниката са отговорни за съхранението на това лекарство.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте лекарството след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при температура от 20°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя (вижте точка 6.3 от КХП).

Не използвайте лекарството, ако забележите видими частици или промяна в цвета.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Vufavo**

- Активно вещество: ремимазолам. Всеки флакон съдържа ремимазолоамов безилат, еквивалентен на 20 mg ремимазолам. След реконституиране всеки ml съдържа 2,5 mg ремимазолам.
- Други съставки:
  - Декстран 40 за инжекции
  - Лактоза монохидрат
  - Хлороводородна киселина
  - Натриев хидроксид

Вижте точка 2, „Vufavo съдържа декстран 40 за инжекции“.

### **Как изглежда Vufavo и какво съдържа опаковката**

Vufavo е бял до почти бял прах за инжекционен разтвор.

### Видове опаковки

Опаковка с 10 флакона

### **Притежател на разрешението за употреба**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**Производител**  
 PAION Netherlands B.V.  
 Vogt 21  
 6422 RK Heerlen  
 Нидерландия

PAION Deutschland GmbH  
 Heussstraße 25  
 52078 Aachen  
 Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Tel: + 39 02 612 46921	Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κόπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

### **Вуфаво 20 mg прах за инжекционен разтвор**

### **САМО ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

#### **Преди употреба трябва да се реконституира с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор**

Прочетете внимателно кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Ремимазолам трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в седацията. Пациентът трябва да се наблюдава през цялото време от отделен медицински специалист, който не участва в провеждането на процедурата и чиято единствена задача е да следи пациента. Този персонал трябва да бъде обучен да установява и да се справя с обструкция на дихателните пътища, хиповентилация и апнея, включително да поддържа проходимостта на дихателните пътища, да провежда поддържаща вентилация и кардиопулмонална ресусцитация. Дихателната и сърдечната функция на пациента трябва да бъдат проследявани непрекъснато. Трябва винаги да има на разположение лекарствени продукти за провеждане на реанимация, както и подходящо, съответстващо на възрастта и размера оборудване за възстановяване на проходимостта на дихателните пътища, както и апарат за ръчно обдишване - АМБУ. Трябва да има възможност за незабавен достъп и употреба на лекарствен продукт, съдържащ антидот на бензодиазепините (флумазенил).

#### Указания за реконституиране

Забележка: трябва строго да се спазват асептичните техники по време на работата, при подготовката и употребата на Вуфаво.

За да реконституирате, използвайте стерилна игла и стерилна спринцовка с обем 10 ml, отстранете капачето на флакона, пробийте запушалката на флакона под ъгъл от 90° и добавете 8,2 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, като насочвате струята на физиологичния разтвор към стената на флакона. Внимателно завъртете флакона до пълното разтваряне на съдържанието. Реконституираният разтвор трябва да е бистър и безцветен до бледожълт. Крайната концентрация на ремимазолам във флакона е 2,5 mg/ml.

Реконституираният разтвор трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение. Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават частици или промяна на цвета.

Реконституираният разтвор е само за еднократна употреба, като всяка неизползвана част от него трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

#### Несъвместимости

Вуфаво е несъвместим с Ringer лактат разтвор (известен също като комбиниран разтвор на натриев лактат или разтвор на Hartmann), Ringer ацетат разтвор, Ringer бикарбонат инфузионен разтвор.

След реконституиране този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу.

#### Съвместимост

Установено е, че реконституираният Вуфаво е съвместим със следните течности за интравенозно приложение, когато се прилага през същата интравенозна система:

- глюкоза (5%) инжекционен разтвор,
- глюкоза (20%) инжекционен разтвор,
- глюкоза (5 %) - инжекционен разтвор на натриев хлорид (0,45 %),
- разтвор на Рингер,
- натриев хлорид (0,9 %) инжекционен разтвор.

Не е оценявана съвместимостта с други течности за интравенозно приложение.

#### Срок на годност

Химична и физична стабилност при употреба са демонстрирани за 24 часа при температура от 20°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

#### Специални условия на съхранение

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

## Листовка: информация за пациента

### Вуфаво 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор ремимазолам (remimazolam)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Вуфаво и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Вуфаво
3. Как се прилага Вуфаво
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Вуфаво
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Вуфаво и за какво се използва

Вуфаво е лекарство, съдържащо активното вещество ремимазолам. То принадлежи към група лекарства, известни като бензодиазепини. Вуфаво се прилага, за да изпаднете в безсъзнание (да заспите), докато претърпявате операция.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Вуфаво

##### Не трябва да приемате Вуфаво:

- ако сте алергични към ремимазолам или към други бензодиазепини (например мидазолам) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате нестабилна форма на заболяване, наречено миастения гравис (слабост на мускулите), при което отслабват гръдните Ви мускули, които Ви помагат да дишате.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да използвате Вуфаво, ако имате тежко заболяване или състояние, и по-специално:

- ако имате много ниско или много високо кръвно налягане или лесно припадате;
- ако имате сърдечни проблеми, особено много забавен и/или неправилен (с нарушен ритъм) пулс;
- ако имате проблеми с дишането, включително задух;
- ако имате тежко чернодробно заболяване;
- ако страдате от заболяване, наречено миастения гравис, при което имате слабост на мускулите.
- редовно приемате наркотици за развлечение или ако преди сте имали проблеми с употребата на наркотици.

Вуфаво може да причини временна загуба на памет. Вашият лекар ще Ви прегледа, преди да напуснете болницата или клиниката и ще Ви даде необходимите съвети.

Някои пациенти, подложени на операция, може да получат внезапно психична обърканост (делириум) след операцията. Това се случва по-често при пациенти, подложени на големи операции, при такива в напреднала възраст или с проблеми с паметта, при подложени на дълбока анестезия/седация за продължителен период от време, или при наличие на инфекции. Пациенти с делириум може да срещат трудности при провеждането на разговор, на моменти да се чувстват по-объркани, да изпитат възбуда, неспокойство, сънливост или движенията им да се забавят, и може да имат ярки сънища, или да чуват несъществуващи шумове или гласове. Вашият лекар ще прецени какво е състоянието Ви и ще назначи необходимото лечение за овладяването му.

Бензодиазепините понякога предизвикват ефекти, противоположни на тези, които лекарството трябва да има. Тези ефекти са наричани „парадоксални“. Такива са например агресивно поведение, възбуда, тревожност. Те се наблюдават по-често при по-възрастни хора, когато получават високи дози или когато лекарството се прилага бързо.

### **Деца и юноши**

Вуфаво не трябва да се прилага при пациенти на възраст под 18 години, тъй като лекарството не е изследвано при деца и юноши.

### **Други лекарства и Вуфаво**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, и по специално:

- опиоиди (включително болкоуспокояващи като морфин, фентанил и кодеин или някои лекарства за кашлица или лекарства за заместителна опиоидна терапия);
- антипсихотици (лекарства за лечение на определени психични заболявания);
- анксиолитици (транквилизатори или лекарства, които намаляват безпокойството);
- лекарства, които предизвикват успокоение (напр. темазепам или диазепам);
- антидепресанти (лекарства за лечение на депресия);
- някои антихистамини (лекарства за лечение на алергии);
- някои антихипертензивни средства (лекарства за лечение на високо кръвно налягане).

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате други лекарства, тъй като съпътстващата употреба на повече от едно лекарство може да промени ефекта им.

### **Вуфаво и алкохол**

Алкохолът може да промени ефекта на Вуфаво. Трябва да кажете Вашия лекар или медицинска сестра какво количество алкохол приемате редовно или ако сте имали проблеми с употребата на алкохол.

Не пийте алкохол 24 часа преди да Ви бъде приложен Вуфаво.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да Ви се прилага Вуфаво, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Ако сте майка кърмачка, недейте да кърмите в продължение на 24 часа след прилагането на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

От Вуфаво ще станете сънливи, разсеяни и ще бъде засегната способността Ви да се концентрирате. Въпреки че тези ефекти изчезват бързо, не трябва да шофирате и да работите с машини, докато тези ефекти не изчезнат напълно. Попитайте Вашия лекар за това кога можете да шофирате или да работите с машини отново.

### **Вуфаво съдържа декстран 40 за инжекции**

Това лекарство съдържа 198 mg декстран 40 за инжекции във всеки флакон. В редки случаи декстраните могат да причинят тежки алергични реакции. Ако имате затруднено дишане или подуване, или Ви прималее, потърсете медицинска помощ веднага.

### **3. Как се прилага Вуфаво**

Вашият лекар ще прецени каква е подходящата за Вас доза.

Вашето дишане, сърдечна честота и кръвно налягане ще бъдат проследявани по време на процедурата и при необходимост лекарят ще коригира дозата.

Лекар или медицинска сестра ще Ви прилагат Вуфаво чрез инжектиране във вена (в кръвообращението) преди и по време на операцията. Преди да се използва Вуфаво се смесва със стерилен разтвор на натриев хлорид, за да се получи разтвор. Може да се наложи да Ви бъдат приложени няколко лекарства, за да продължите да спите, да не изпитвате болка, да дишате нормално и поддържате стабилно кръвно налягане. Лекарят ще реши от кои лекарства се нуждаете.

Времето до възстановяване след края на приложението се очаква да е между 12-15 минути.

#### **Ако Ви е приложено прекалено голямо количество Вуфаво**

Ако Ви е приложено прекалено голямо количество Вуфаво, е възможно да имате следните симптоми:

- кръвното Ви налягане може да спадне;
- пулсът Ви може да се забави;
- дишането може да стане бавно и повърхностно.

Вашият лекар ще знае как да Ви лекува.

Попитайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси, свързани с употребата на това лекарство.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (*може да засегнат повече от 1 на 10 души*)

- Забавен пулс
- Ниско кръвно налягане
- Гадене
- Повръщане

Чести (*може да засегнат не повече от 1 на 10 души*)

- Възбуда
- Главоболие
- Замайване
- Необичайно бавно или повърхностно дишане (и намалено насищане на кръвта с кислород)
- Продължителна сънливост или състояние на безсъзнание след операцията
- Втрисане

Нечести (*може да засегнат не повече от 1 на 100 души*)

- Хълцане

- Необичайна позиция на езика в устата (изместване на езика към задната част на устната кухина)
- Усещане за студ

С неизвестна честота (*от наличните данни не може да бъде направена оценка*)

- внезапна, тежка алергична реакция

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Вуфаво**

Медицинските специалисти в болницата или клиниката са отговорни за съхранението на това лекарство.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте лекарството след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при температура от 20°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, *освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване*, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя (вж. точка 6.3 от КХП).

Не използвайте лекарството, ако забележите видими частици или промяна в цвета.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Вуфаво**

- Активно вещество: ремимазолам. Всеки флакон съдържа ремимазоламов безилат, еквивалентен на 50 mg ремимазолам. След реконституиране всеки ml съдържа 5 mg ремимазолам, който се разрежда допълнително преди употреба. Вашият лекар ще прецени кое е точното количество за Вас.
- Други съставки:
  - Декстран 40 за инжекции
  - Лактоза монохидрат
  - Хлороводородна киселина
  - Натриев хидроксид

Вижте точка 2, „Вуфаво съдържа декстран 40 за инжекции“.

### **Как изглежда Вуфаво и какво съдържа опаковката**

Вуфаво е бял до почти бял прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор (прах за концентрат).

### Видове опаковки

Опаковка с 10 флакона

**Притежател на разрешението за употреба**

PAION Deutschland GmbH  
 Heussstraße 25  
 52078 Aachen  
 Германия

**Производител**

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

PAION Deutschland GmbH  
 Heussstraße 25  
 52078 Aachen  
 Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

### **Bufavo 50 mg прах за концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор**

#### **САМО ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

**Преди употреба трябва да се реконституира и разтвори допълнително с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор**

Прочетете внимателно кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Ремимазолам трябва да се прилага само в болници или подходящо оборудвани дневни стационари от лекари, обучени да прилагат анестезия.

Циркулаторната и дихателна функции трябва непрекъснато да се наблюдават (напр. ЕКГ), пулсова оксиметрия) и винаги на разположение трябва да има средства за поддържане на проходимостта на дихателните пътища, за изкуствена вентилация и други средства за провеждане на реанимация.

#### Указания за употреба

##### *Общи предпазни мерки*

Всеки флакон е само за еднократна употреба. Трябва да се използват антисептични техники при реконституирането и разреждането на продукта. След отваряне на флакона, неговото съдържимо трябва да се използва незабавно (вж. точка 6.3 от КХП). За да се предотврати отчупването на парче от запушалката и попадането му във флакона, иглата трябва да се въведе под ъгъл 45–60°, като отворът на върха на иглата, наричано понякога „скосен край на иглата“ сочи нагоре (т.е. не към запушалката). Прилага се лек натиск и при навлизане на иглата във флакона ъгълът постепенно се увеличава. Иглата трябва да е под ъгъл 90° точно когато скосеният край на иглата преминава през запушалката.

### Указания за реконституиране

Вуфаво трябва да се реконституира, като се добави 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, и внимателно да се разклати, докато прахът не се разтвори изцяло. Реконституираният Вуфаво е бистър и безцветен до светложълт. Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават видими частици или промяна в цвета.

### Указания за разтваряне

За да се приложи, реконституираният разтвор трябва допълнително да се разтвори. Подходящият обем реконституиран разтвор на ремимазолам трябва да се изтегли от флакона(ите) и да се постави в спринцовка или инфузионен сак, съдържащ(а) натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да се постигне крайна концентрация от 1-2 mg/ml ремимазолам (таблица 1).

**Таблица 1 Указания за разтваряне**

<b>Реконституиран разтвор</b>	<b>Крайна концентрация 2 mg/ml</b>	<b>Крайна концентрация 1 mg/ml</b>
5 mg/ml (50 mg реконституиран с 10 ml)	Разтворете 10 ml реконституиран разтвор с 15 ml натриев хлорид (0.9%) инжекционен разтвор	Разтворете 10 ml реконституиран разтвор с 40 ml натриев хлорид (0,9 %) инжекционен разтвор

### Приложение заедно с други течности

Когато Вуфаво е реконституиран и разтворен за употреба в натриев хлорид (0,9 %), както е описано по-горе, е доказана съвместимост с:

глюкоза 5% интравенозна инфузия,

глюкоза 20% w/v инфузионен разтвор,

натриев хлорид 0,45 % w/v и глюкоза 5 % w/v инфузионен разтвор,

натриев хлорид 0,9 % интравенозна инфузия,

разтвор на Рингер (натриев хлорид 8,6 g/l, калиев хлорид 0,3 g/l, калциев хлорид дихидрат 0,33 g/l).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага съпътстващо през същата инфузионна система заедно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в тази точка.

### Несъвместимости

В резултат от несъвместимости между Вуфаво и съпътстващо прилагани разтвори може да се стигне до утаяване/помътняване, което може да причини оклузия на мястото на съдов достъп. Вуфаво е несъвместим с Ringer лактат разтвор (известен също като комбиниран разтвор на натриев лактат или разтвор на Hartmann), Ringer ацетат разтвор, Ringer бикарбонат инфузионен разтвор, както и с други алкални разтвори, тъй като разтворимостта на продукта е ниска при рН 4 или повече.

След реконституиране този лекарствен продукт не трябва да се смесва или прилага съпътстващо през същата инфузионна система заедно с други лекарствени продукти, с изключение на посочените „Приложение заедно с други течности“.

### Стабилност при употреба след реконституиране

Химична и физична стабилност при употреба са демонстрирани за 24 часа при температура от 20°C до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако

не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

Специални условия на съхранение

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.