

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Byfavo 20 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje remimazolami besilas, což odpovídá remimazolamum 20 mg. Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje remimazolamum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 79,13 mg dextransu 40 pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Remimazolam je indikován k procedurální sedaci u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Remimazolam musí podávat pouze zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi se sedací. Pacient má být po celou dobu monitorován příslušným zdravotnickým pracovníkem, který se nepodílí na provádění výkonu a jehož jediným úkolem je monitorovat pacienta. Tento zdravotník musí být vyškolen v detekci a řešení obstrukce dýchacích cest, hypoventilace a apnoe, včetně udržování průchodných dýchacích cest, podpurné ventilace a kardiovaskulární resuscitace. Respirační a srdeční funkce pacienta musí být neustále monitorovány. Musí být okamžitě k dispozici resuscitační léčivé přípravky a vybavení odpovídající věku a velikosti pro obnovení průchodnosti dýchacích cest a ventilace pomocí vaku/ventilu/masky. K použití musí být okamžitě k dispozici reverzibilní léčivý přípravek pro benzodiazepiny (flumazenil).

Dávkování

Dávkování remimazolamu je nutné individuálně titrovat na účinnou dávku, která poskytuje požadovanou úroveň sedace a minimalizuje nežádoucí účinky (viz tabulka 1). K navození nebo udržení požadované úrovně sedace mohou být podle potřeby podány další dávky. Aby bylo možné zcela posoudit sedativní účinek, je třeba, aby před podáním jakékoli doplňkové dávky uplynuly alespoň dvě minuty. Jestliže k požadované úrovni sedace nevede pět dávek remimazolamu podaných v průběhu 15 minut, je nutné zvážit doplňující nebo jiné sedativum. Remimazolam je spojen s rychlým nástupem a ústupem sedace. V klinických studiích došlo k maximální sedaci za 3–3,5 minuty po úvodním bolusu a pacienti nabyli plné bdělosti 12–14 minut po poslední dávce remimazolamu.

O souběžně podávaných opioidových léčivých přípravcích je známo, že zvyšují sedativní účinek remimazolamu a tlumí ventilační odpověď na stimulaci oxidem uhličitým (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 1: Pokyny pro dávkování u dospělých*

	Dospělí < 65 let věku	Starší pacienti od 65 let a/nebo pacienti s ASA-PS# III–IV a/nebo tělesnou hmotností nižší než 50 kg
Procedurální sedace v kombinaci s opioidem**	<p><u>Navození</u> Podejte opioid*. Počkejte 1–2 minuty. Úvodní dávka: Injekce: 5 mg (2 ml) po dobu 1 minuty Počkejte 2 minuty.</p> <p><u>Udržování/titrace</u> Injekce: 2,5 mg (1 ml) po dobu 15 sekund</p> <p>Maximální celková dávka podávaná v klinických studiích činila 33 mg.</p>	<p><u>Navození</u> Podejte opioid*. Počkejte 1–2 minuty. Úvodní dávka: Injekce: 2,5–5 mg (1–2 ml) po dobu 1 minuty Počkejte 2 minuty.</p> <p><u>Udržování/titrace</u> Injekce: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) po dobu 15 sekund</p> <p>Maximální celková dávka podávaná v klinických studiích činila 17,5 mg.</p>
Procedurální sedace bez opioidu	<p><u>Navození</u> Injekce: 7 mg (2,8 ml) po dobu 1 minuty Počkejte 2 minuty.</p> <p><u>Udržování/titrace</u> Injekce: 2,5 mg (1 ml) po dobu 15 sekund</p> <p>Maximální celková dávka podávaná v klinických studiích činila 33 mg.</p>	<p><u>Navození</u> Injekce: 2,5–5 mg (1–2 ml) po dobu 1 minuty Počkejte 2 minuty.</p> <p><u>Udržování/titrace</u> Injekce: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) po dobu 15 sekund</p> <p>Maximální celková dávka podávaná v klinických studiích činila 17,5 mg.</p>

* Podávání pacientům souběžně užívajícím opioidy, látky tlumící CNS, alkohol nebo benzodiazepiny viz bod 4.4.

** Například 50 mikrogramů fentanylu nebo vhodně snížené dávky u starších nebo oslabených pacientů. Dávky fentanylu podávané v klinických studiích jsou uvedeny v bodě 5.1.

Fyzický stav pacienta podle Americké společnosti anesteziologů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti, pacienti s fyzickým stavem podle Americké společnosti anesteziologů (ASA-PS) III–IV a pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Starší pacienti a pacienti s ASA-PS III–IV mohou být vůči účinkům sedativ citlivější. Před podáním remimazolamu je tudíž při rozhodování o individuální úpravě dávkování u těchto pacientů velmi důležité pečlivě posoudit celkový stav pacientů od 65 let a/nebo pacientů s ASA-PS III–IV, zvláště těch s nízkou tělesnou hmotností (nižší než 50 kg) (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování není nutná u žádného stupně poruchy funkce ledvin (včetně pacientů s rychlostí glomerulární filtrace [GFR] < 15 ml/min).

Porucha funkce jater

Metabolizující enzym (karboxylesteráza 1 [CES-1]) remimazolamu se vyskytuje převážně v játrech a clearance remimazolamu je ovlivněna zvyšujícími se stadii poruchy funkce jater (viz bod 5.2).

Úprava dávkování se nedoporučuje u pacientů s lehkou (skóre dle Child-Pugha 5 a 6) nebo středně těžkou (skóre dle Child-Pugha 7 až 9) poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce

jater (skóre dle Child-Pugha 10 až 15; údaje pouze od 3 subjektů zařazených do klinických studií), mohou být klinické účinky výraznější a mohou přetrvávat déle než u zdravých subjektů. Není nutná žádná úprava dávkování, ale je třeba věnovat pečlivou pozornost načasování titračních dávek a remimazolam je zapotřebí u těchto pacientů pečlivě titrovat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost remimazolamu u dětí a dospívajících od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Remimazolam je určen k intravenóznímu podání. Před použitím je nutné remimazolam rekonstituovat injekčním roztokem chloridu sodného (0,9 %).

Návod k rekonstrukci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním a k jeho podávání spolu s dalšími tekutinami je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nestabilní myasthenia gravis.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiorespirační nežádoucí účinky

V souvislosti s používáním remimazolamu byly hlášeny kardiorespirační nežádoucí účinky, včetně respirační deprese, bradykardie a hypotenze. Podání remimazolamu může být spojeno s přechodným vzestupem srdeční frekvence (10–20 tepů za minutu), který začíná již po 30 sekundách po zahájení podání dávky (což odpovídá době maximální koncentrace remimazolamu) a vymizí do přibližně 30 minut po ukončení podávání. Tento vzestup srdeční frekvence se kryje s poklesem krevního tlaku a může zkreslit korekci QT na srdeční frekvenci v důsledku malého prodloužení QTcF během několika prvních minut po podání dávky.

Zvláštní pozornosti je zapotřebí u starších pacientů (od 65 let), u pacientů s poruchou respirační a/nebo srdeční funkce a/nebo u pacientů s horším celkovým zdravotním stavem (viz bod 4.2).

Souběžné užívání opioidů

Souběžné používání remimazolamu a opioidů může vést k hluboké sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. U pacientů, kteří dlouhodobě užívají opioidy, je zapotřebí opatrnosti, nemá se předpokládat, že tyto účinky budou oslabeny (viz bod 4.5).

Souběžné užívání alkoholu / látek tlumících CNS

Je třeba se vyhnout souběžnému používání remimazolamu s alkoholem a/nebo s látkami tlumícími CNS. Celkem 24 hodin před podáním remimazolamu je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu. Takové souběžné užívání může zvýšit klinické účinky remimazolamu, případně může způsobit i těžkou sedaci nebo klinicky relevantní respirační depresi (viz bod 4.5).

Chronické užívání látek tlumících CNS

U pacientů dlouhodobě léčených benzodiazepiny (například v případě nespavosti nebo úzkostných poruch) se může rozvinout tolerance k sedativním účinkům remimazolamu. K dosažení požadované úrovně sedace proto může být nutná větší kumulativní dávka remimazolamu. V bodě 4.2 se doporučuje sledovat režim titrace a titrovat dávky na základě odpovědi pacienta na sedaci, dokud není dosaženo požadované hloubky sedace (viz bod 4.5).

Monitorování

Remimazolam má být podáván pouze zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi se sedací, kteří nejsou zapojeni do výkonu, v prostředí plně vybaveném pro monitorování a podporu respirační a kardiovaskulární funkce. Zdravotník podávající přípravek musí být náležitě vyškolen v rozpoznávání a řešení očekávaných nežádoucích účinků, včetně kardiopulmonální resuscitace (viz bod 4.2). Pacienty je třeba během výkonu i po něm pečlivě monitorovat s ohledem na známky a příznaky respirační deprese a sedace. Je třeba, aby si byl lékař také vědom obvyklé doby, během které se pacienti zotaví z účinků remimazolamu a souběžného užití opioidu používaného v klinických studiích (viz bod 5.1), tato doba se však může u jednotlivých pacientů lišit. Pacienti mají být pečlivě monitorováni, dokud je zdravotník nevyhodnotí jako dostatečně zotavené.

Amnézie

Remimazolam může způsobit anterográdní amnézii. Amnézie může při dlouhodobém trvání způsobit problémy u ambulantních pacientů, kteří mají být po výkonu propuštěni. Po podání remimazolamu má lékař posoudit stav pacientů a propustit je z nemocnice nebo ordinace pouze s náležitým poučením a podporou.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater mohou být z důvodu snížené clearance (viz bod 5.2) klinické účinky výraznější a mohou přetrvávat déle. Zvláštní pozornosti je zapotřebí při načasování titračních dávek (viz bod 4.2). Tito pacienti mohou být náchylnější k respirační depresi (viz bod 4.8).

Myasthenia gravis

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při podávání remimazolamu pacientovi s myasthenia gravis (viz bod 4.3).

Zneužívání drog a fyzická závislost

Remimazolam má potenciál ke zneužití a vyvolání závislosti. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při předepisování nebo podávání remimazolamu, pokud existují obavy ohledně zvýšeného rizika nesprávného použití nebo zneužití.

Pomocné látky

Dextran

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné injekční lahvičce 79,13 mg dextransu 40 pro injekci. Dextransy mohou u některých pacientů způsobit anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické lékové interakce

Remimazolam je metabolizován pomocí CES typu 1A. Nebyla provedena žádná studie lékových interakcí *in vivo*. Údaje ze studií *in vitro* jsou shrnuty v bodě 5.2.

Farmakodynamické lékové interakce

Zvýšená sedace látkami tlumícími CNS a opioidy

Souběžné podávání remimazolamu s opioidy a látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu, pravděpodobně povede ke zvýšené sedaci a kardiorespiračnímu útlumu. Příkladem jsou deriváty opioidů (používané jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, jiné

benzodiazepiny (používané jako anxiolytika nebo hypnotika), barbituráty, propofol, ketamin, etomidát; sedativní antidepressiva, starší H1-antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva.

Souběžné používání remimazolamu a opioidů může vést k hluboké sedaci a respirační depresi. Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na respirační depresi a hloubku sedace (viz body 4.2 a 4.4).

Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu 24 hodin před podáním remimazolamu, protože alkohol může významně zvýšit sedativní účinek remimazolamu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání remimazolamu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Byfavo v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se remimazolam a jeho hlavní metabolit (CNS7054) vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování remimazolamu a jeho metabolitu CNS7054 do mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Riziko pro novorozence / kojence nelze vyloučit; proto je třeba se vyvarovat podání remimazolamu kojícím matkám. Pokud je potřeba podat remimazolam, doporučuje se přerušit kojení po dobu 24 hodin po podání přípravku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích remimazolamu na fertilitu u člověka. Ve studiích na zvířatech neměla léčba remimazolamem žádný účinek na páření ani fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Remimazolam má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před podáním remimazolamu je třeba pacienta upozornit na to, aby neřídil ani neobsluhoval stroje, dokud se plně nezotaví. Lékař má rozhodnout, kdy pacient může jít domů nebo obnovit běžné činnosti, a to na základě údajů o rekonvalescenci z pivotních klinických studií (viz bod 5.1). Doporučuje se, aby pacientům byly při návratu domů po propuštění poskytnuty vhodné rady a podpora (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů, kterým je intravenózně podáván remimazolam, jsou hypotenze (37,2 %), respirační deprese (13,1 %) a bradykardie (6,8 %). Pro vyřešení výskytu těchto nežádoucích účinků v klinické praxi je nutné přijmout bezpečnostní opatření (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s intravenózně podávaným remimazolamem pozorované v kontrolovaných klinických studiích v rámci procedurální sedace a v lékařské praxi po registraci přípravku jsou uvedeny v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů a frekvence podle MedDRA. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle sestupného pořadí závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Poruchy imunitního systému Není známo	Anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému Časté Časté Méně časté	Bolest hlavy Závrat' Somnolence
Srdeční poruchy Časté	Bradykardie ^{1*}
Cévní poruchy Velmi časté	Hypotenze ^{2*}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté Méně časté	Respirační deprese ^{3*} Škytavka
Gastrointestinální poruchy Časté Časté	Nauzea Zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté Méně časté	Zimnice Pocit chladu

¹ Bradykardie zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: bradykardie, sinusová bradykardie a snížení srdeční frekvence.

² Hypotenze zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: hypotenze, diastolická hypotenze, pokles krevního tlaku, pokles systolického krevního tlaku a pokles diastolického krevního tlaku.

³ Respirační deprese zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: hypoxie, snížená dechová frekvence, respirační acidóza, bradypnoe, dyspnoe, snížená saturace kyslíkem, abnormální dýchací šelesty, hypopnoe, respirační deprese a respirační tíseň.

* Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky hypotenze, respirační deprese a bradykardie představují lékařské pojmy zahrnující skupinu nežádoucích účinků (viz poznámky pod čarou 1–3 v tabulce 2). Incidence hlášená minimálně u 1 % pacientů, jimž byl podán remimazolam, je uvedena níže v tabulce 3 podle míry závažnosti:

Tabulka 3: Vybrané nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek Označení hlášeného nežádoucího účinku	Lehký	Středně těžký	Těžký
Bradykardie			
Bradykardie	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotenze			
Hypotenze	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolická hypotenze	8,7 %	0	0
Respirační deprese			
Hypoxie	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Snížená dechová frekvence	1,5 %	0,4 %	0

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti a/nebo pacienti s ASA-PS III–IV

V kontrolovaných studiích zkoumajících procedurální sedaci vykazovali pacienti od 65 let ve srovnání s pacienty do 65 let vyšší frekvenci výskytu hypotenze (47,0 % oproti 33,3 %) a respirační deprese (22,8 % oproti 9,0 %). Pacienti s ASA-PS III–IV také vykazovali vyšší frekvenci výskytu hypotenze

(43,6 % oproti 35,6 %) a respirační deprese (17,6 % oproti 11,8 %) než pacienti s ASA-PS I–II. Vyšší věk a vyšší ASA-PS s vyšší frekvencí bradykardie nebyly spojovány. Viz také body 4.2 a 4.4.

Pacienti s poruchou funkce jater

Respirační deprese (hypoxie / snížená saturace kyslíkem) byla hlášena u 2 z 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a u 1 ze 3 subjektů s těžkou poruchou funkce jater zařazených do zvláštní studie, která hodnotila remimazolam při poruše funkce jater. Viz také bod 4.2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že příznaky předávkování remimazolamem budou rozšířením jeho farmakologického účinku a mohou se projevit jako jeden nebo více z těchto známek a příznaků: závrať, zmatenost, ospalost, rozmazané vidění nebo nystagmus, agitovanost, slabost, hypotenze, bradykardie, respirační deprese a kóma.

Léčba předávkování

V souladu s klinickým stavem pacienta je třeba monitorovat vitální funkce pacienta a zahájit podpůrná opatření, včetně zajištění dýchacích cest, zajištění dostatečné ventilace a vytvoření dostatečného intravenózního vstupu. U pacientů může být zejména nezbytná symptomatická léčba kardiopulmonálních účinků nebo účinků na centrální nervový systém.

Flumazenil, specifický antagonist benzodiazepinových receptorů, je indikován k úplnému nebo částečnému zrušení sedativních účinků benzodiazepinů a může se používat v situacích, kdy je známo předávkování remimazolamem nebo existuje podezření na něj.

Flumazenil je určen jako doplněk správné léčby předávkování benzodiazepiny, nikoli jako její náhrada. Flumazenil pouze zvrátí účinky vyvolané benzodiazepiny, ale nezvrátí účinky jiných souběžně podávaných léčivých přípravků, například opioidů.

Pacienti léčení flumazenilem mají být po příslušnou dobu po ukončení léčby monitorováni s ohledem na opakovanou sedaci, respirační depresi a další účinky zbytkových benzodiazepinů. Jelikož je však poločas eliminace flumazenilu přibližně stejný jako u remimazolamu, je riziko opakované sedace po podání flumazenilu nízké.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, hypnotika a sedativa, ATC kód: N05CD14.

Mechanismus účinku

Remimazolam je benzodiazepinové sedativum s ultra rychlým účinkem. Účinky remimazolamu na centrální nervový systém závisí na dávce podané intravenózně a na přítomnosti nebo absenci jiných léčivých přípravků. Remimazolam se váže na benzodiazepinová místa receptorů kyseliny gama-aminomáselné typu A (GABA_A) s vysokou afinitou, zatímco metabolit kyseliny karboxylové (CNS7054) má vůči těmto receptorům přibližně 300krát nižší afinitu. Remimazolam nevykazuje jasnou selektivitu mezi podtypy receptoru GABA_A.

Farmakodynamické účinky

Primárním farmakodynamickým účinkem remimazolamu je sedace.

U zdravých mladých dospělých je sedace pozorována při jednorázové bolusové dávce 0,05 až 0,075 mg/kg, přičemž sedace nastoupí od 1 do 2 minut po podání dávky. Navození lehké až středně těžké sedace souvisí s plazmatickými hladinami přibližně 0,2 µg/ml. Ztráta vědomí je pozorována při dávkách 0,1 mg/kg (u starších osob) nebo 0,2 mg/kg (u zdravých mladých dospělých) a je spojena s plazmatickými koncentracemi kolem 0,65 µg/ml. Hloubka, trvání a zotavení ze sedace závisí na dávce. Doba potřebná k nabytí plné bdělosti byla při podání 0,075 mg/kg remimazolamu 10 minut.

Remimazolam může po podání způsobit anterográdní amnézii, která brání tomu, aby si pacienti pamatovali, k čemu došlo během výkonu. Z údajů z dotazníku Brice od 743 pacientů léčených remimazolamem 10 minut po nabytí plné bdělosti pacienta a jeden den po výkonu vyplynulo, že 76 % pacientů si výkon nevybavilo.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost remimazolamu byla založena na dvou pivotních studiích CNS7056-006 a CNS7056-008 u dospělých pacientů (od 18 do 95 let) s ASA-PS I–III, u nichž byla plánována kolonoskopie (CNS7056-006) či bronchoskopie (CNS7056-008). Bezpečnostní databáze u remimazolamu navíc zahrnovala zvláštní studii (CNS7056-015) bezpečnosti a účinnosti u pacientů s ASA-PS III/IV.

CNS7056-006 a CNS7056-008 jsou dvě dvojitě zaslepené, randomizované, aktivní a placebem kontrolované klinické studie fáze 3 u dospělých pacientů podstupujících kolonoskopii či bronchoskopii. Všem pacientům byl před výkonem a v jeho průběhu podán fentanyl za účelem analgezie (50 nebo 75 µg nebo snížená dávka u starších/oslabených pacientů a podle potřeby doplňkové dávky 25 µg s odstupem nejméně 5 minut, maximálně však 200 µg). Pacienti byli randomizováni do skupin, jimž byl podáván remimazolam, midazolam podle místního dávkování schváleného v USA, nebo placebo s případným záchranným midazolamem podle uvážení zkoušejícího.

Skupiny, jimž byl podáván remimazolam či placebo, byly dvojitě zaslepené, zatímco rameno s midazolamem bylo otevřené vzhledem k odlišnému režimu dávkování midazolamu. Po předchozím podání fentanylu k zajištění analgezie dostali pacienti po dobu 1 minuty úvodní dávku 5,0 mg (2 ml) remimazolamu nebo odpovídající placebo nebo po dobu 2 minut 1,75 mg midazolamu (nebo 1,0 mg midazolamu u pacientů od 60 let nebo oslabených či chronicky nemocných pacientů). U ramen s remimazolamem a placebem byly povoleny doplňkové dávky 2,5 mg (1 ml) s odstupem nejméně 2 minut, a to až do dosažení odpovídající sedace a podle potřeby k jejímu udržení. V případě midazolamu bylo možné dosáhnout odpovídající sedace a udržet ji doplňkovými dávkami 1,0 mg po dobu 2 minut s 2minutovými odstupy mezi dávkami (nebo 0,5 mg u pacientů od 60 let nebo oslabených či chronicky nemocných pacientů).

Počet doplňkových dávek a celkové dávky remimazolamu, záchranného midazolamu a fentanylu jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Počet doplňkových dávek a celkové dávky remimazolamu, záchranného midazolamu a fentanylu v klinických studiích fáze 3 s intravenózně podávaným remimazolamem (bezpečnostní soubor)

Parametr (průměr ± směrodatná odchylka)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (n = 296)	Midazolam (n = 102)	Placebo (záchranný midazolam) (n = 60)	Remimazolam (n = 303)	Midazolam (n = 69)	Placebo (záchranný midazolam) (n = 59)
Počet doplňkových dávek hodnoceného léčiva	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Celková dávka hodnoceného léčiva [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Celková dávka záchranného midazolamu [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Celková dávka fentanylu [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Bezpečnostní soubor sestával ze všech randomizovaných pacientů, kteří dostávali jakékoli množství hodnoceného léčiva.

Primární cílový parametr, úspěch výkonu, byl definován jako splnění všech těchto podmínek:

- dokončení kolonoskopie/bronchoskopie A
- žádný požadavek na záchrannou sedativní medikaci A
- žádný požadavek na podání více než pěti dávek hodnoceného léčiva v průběhu kteréhokoli 15minutového období (u midazolamu: žádný požadavek na podání více než tří dávek v rámci kteréhokoli 12minutového období).

Statisticky významně vyšší výskyt úspěšnosti byl pozorován u rozdílu mezi remimazolamem a placebem ($p < 0,0001$; tabulky 5 a 6). Porovnání mezi remimazolamem a midazolamem jsou popisná a nebylo provedeno testování významnosti. Ve zvláštní studii bezpečnosti a účinnosti u pacientů s ASA-PS III/IV (CNS7056-015) byly pozorovány podobné výsledky – výskyt úspěšnosti výkonu byl 27/32 (84,4 %) u remimazolamu a 0 % u placeba.

Tabulka 5: Výskyt úspěšnosti výkonu v klinických studiích fáze 3 s intravenózně podávaným remimazolamem po dobu trvání výkonu < 30 minut (analýza podle původního léčebného záměru)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (n = 297)	Midazolam (n = 100)	Placebo (záchranný midazolam) (n = 58)	Remimazolam (n = 280)	Midazolam (n = 69)	Placebo (záchranný midazolam) (n = 58)
Úspěch výkonu [n (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Selhání výkonu [n (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Užití záchranné sedativní medikace [n]	9	63	55	38	37	53
Příliš mnoho dávek v dané době [n]	17	55	42	10	10	10
Výkon nebyl dokončen [n]	7	2	1	9	5	3

Analýza podle původního léčebného záměru zahrnuje všechny pacienty, kteří byli randomizováni.

Tabulka 6: Výskyt úspěšnosti výkonu v klinických studiích fáze 3 s intravenózně podávaným remimazolamem po dobu trvání výkonu ≥ 30 minut (analýza podle původního léčebného záměru)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (n = 1)	Midazolam (n = 3)	Placebo (záchranný midazolam) (n = 2)	Remimazolam (n = 30)	Midazolam (n = 4)	Placebo (záchranný midazolam) (n = 5)
Úspěch výkonu [n (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Selhání výkonu [n (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Užití záchranné sedativní medikace [n]	1	3	2	11	2	4
Příliš mnoho dávek v dané době [n]	1	1	2	4	0	0
Výkon nebyl dokončen [n]	0	0	0	0	0	0

Analýza podle původního léčebného záměru zahrnuje všechny pacienty, kteří byli randomizováni.

Profil nástupu a odeznění remimazolamu byl charakterizován sekundárními cílovými parametry doby do příhody hodnocenými ve dvou studiích fáze 3, CNS7056-006 a CNS7056-008. Doba do zahájení výkonu byla kratší ($p < 0,01$) ve skupině, které byl podáván remimazolam, než ve skupině, které bylo podáváno placebo (záchranný midazolam) (tabulka 7). Čas do zotavení se uvádí podle doby trvání výkonu (tabulky 8 a 9).

Tabulka 7: Čas do zahájení výkonu v klinických studiích fáze 3 s intravenózně podávaným remimazolamem (analýza podle původního léčebného záměru)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)
Počet analyzovaných pacientů	296	102	60	300	68	60
Medián (95% interval spolehlivosti)	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)
Mín., max.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Analýza podle původního léčebného záměru zahrnuje všechny pacienty, kteří byli randomizováni.

Tabulka 8: Čas do zotavení v klinických studiích fáze 3 s intravenózně podávaným remimazolamem po dobu trvání výkonu < 30 minut (analýza podle původního léčebného záměru)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Rameno léčby	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)
Čas do plné bdělosti ¹ od poslední dávky (minuty)						
Počet analyzovaných pacientů	284	97	57	268	63	54
Medián (95% interval spolehlivosti)	13,0 (13,0; 14,0)	23,0 (21,0; 26,0)	29,0 (24,0; 33,0)	10,3 (9,8; 12,0)	18,0 (11,0; 20,0)	17,5 (13,0; 23,0)
Min., max.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Čas do připravenosti k propuštění ² od poslední dávky (minuty)						
Počet analyzovaných pacientů	294	98	58	260	62	53
Medián (95% interval spolehlivosti)	51,0 (49,0; 54,0)	56,5 (52,0; 61,0)	60,5 (56,0; 67,0)	62,5 (60,0; 65,0)	70,0 (68,0; 87,0)	85,0 (71,0; 107,0)
Min., max.	19; 92	17; 98	33; 122	15; 285	27; 761	40; 178
Čas do návratu do normálního stavu ³ od poslední dávky (hodiny)						
Počet analyzovaných pacientů	292	95	54	230	56	46
Medián (95% interval spolehlivosti)	3,2 (3,0; 3,5)	5,7 (4,5; 6,9)	5,3 (3,3; 7,2)	5,4 (4,6; 6,2)	7,3 (5,2; 16,4)	8,8 (6,7; 17,0)
Min., max.	0; 77	1; 34	1; 23	0; 46	1; 35	2; 30

Poznámka¹: Plná bdělost je definována jako první ze tří po sobě následujících měření MOAA/S z pěti po zahájení podávání poslední dávky hodnoceného nebo záchranného léčiva.

Poznámka²: Připravenost k propuštění byla určena testem chůze.

Poznámka³: Datum a čas „návratu do normálního stavu“ ze subjektivního pohledu pacienta zaznamenala na základě telefonického rozhovoru zdravotní sestra studie čtvrtý den (+3/-1 den) po výkonu.

Analýza podle původního léčebného záměru zahrnuje všechny pacienty, kteří byli randomizováni.

Tabulka 9: Čas do zotavení v klinických studiích fáze 3 s intravenózně podávaným remimazolamem po dobu trvání výkonu ≥ 30 minut (analýza podle původního léčebného záměru)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (záchranný midazolam)
Čas do plné bdělosti ¹ od poslední dávky (minuty)						
Počet analyzovaných pacientů	1	3	2	30	4	5
Medián (95% interval spolehlivosti)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Min., max.	6; 6	25; 28	21; 24	4; 114	16; 42	22; 123
Čas do připravenosti k propuštění ² od poslední dávky (minuty)						
Počet analyzovaných pacientů	1	3	2	29	4	5
Medián (95% interval spolehlivosti)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Min., max.	58; 58	58; 74	52; 68	26; 165	38; 98	73; 157
Čas do návratu do normálního stavu ³ od poslední dávky (hodiny)						
Počet analyzovaných pacientů	1	3	2	19	4	3
Medián (95% interval spolehlivosti)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,7; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Min., max.	3; 3	7; 14	5; 6	3; 38	1; 5	4; 37

Poznámka¹: Plná bdělost je definována jako první ze tří po sobě následujících měření MOAA/S z pěti po zahájení podávání poslední dávky hodnoceného nebo záchranného léčiva.

Poznámka²: Připravenost k propuštění byla určena testem chůze.

Poznámka³: Datum a čas „návratu do normálního stavu“ ze subjektivního pohledu pacienta zaznamenala na základě telefonického rozhovoru zdravotní sestra studie čtvrtý den (+3/-1 den) po výkonu.

Analýza podle původního léčebného záměru zahrnuje všechny pacienty, kteří byli randomizováni.

N/A: neuplatňuje se

Klinická bezpečnost

Při výkonech kratších než 30 minut byla incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou 80,9 % ve skupině léčené remimazolamem, 90,8 % ve skupině léčené midazolamem a 82,3 % ve skupině, které bylo podáváno placebo. Při výkonech trvajících 30 minut nebo déle byla incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou 87,1 % ve skupině léčené remimazolamem a 100 % ve skupině léčené midazolamem i ve skupině, které bylo podáváno placebo.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Byfavo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při sedaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Remimazolam se podává intravenózně.

Distribuce

Remimazolam má průměrný poločas distribuce ($t_{1/2\alpha}$) 0,5 až 2 minuty. Jeho distribuční objem (V_z) je 0,9 l/kg. Remimazolam a jeho hlavní metabolit (CNS7054) vykazují mírnou (~ 90%) vazbu na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace

Remimazolam je léčivý přípravek esterového typu, který se prostřednictvím enzymu CES-1, jenž se vyskytuje převážně v játrech, rychle přeměňuje na farmakologicky inaktivní metabolit kyseliny karboxylové (CNS7054).

Hlavní cestou metabolismu remimazolamu je přeměna na CNS7054, který je poté v malém rozsahu dále metabolizován hydroxylací a glukuronidací. Přeměna na CNS7054 je zprostředkována jaterními karboxylesterázami (primárním typem 1A) bez významného přispění enzymů cytochromu P450.

Studie *in vitro* neprokázaly, že by remimazolam nebo CNS7054 inhibovaly izoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 a CYP2C8. U člověka nedošlo k navození hlavních indukovatelných izoenzymů P450 1A2, 2B6 a 3A4. Studie *in vitro* neprokázaly žádný klinicky významný vliv inhibitorů a substrátů CES na metabolismus remimazolamu.

Remimazolam nebyl významným substrátem skupiny transportérů humánních léčiv (OATP1B1, OATP1B3, BCRP a MDR1 (= P-glykoprotein)). Totéž platí pro CNS7054 testovaný ohledně MRP2-4. Naproti tomu bylo zjištěno, že CNS7054 je substrátem MDR1 a BCRP. S remimazolamem nebo CNS7054 nebyla pozorována žádná nebo žádná významná inhibice transportérů humánních léčiv, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP nebo MDR1.

Eliminace

Remimazolam má průměrný poločas eliminace ($t_{1/2\beta}$) 7 až 11 minut. Clearance je vysoká (68 ± 12 l/h) a nesouvisí s tělesnou hmotností. U zdravých subjektů se nejméně 80 % dávky remimazolamu vylučuje močí ve formě CNS7054 do 24 hodin. V moči bylo detekováno pouze stopové množství (< 0,1 %) nezměněného remimazolamu.

Linearita

Z dávky remimazolamu v porovnání s maximální plazmatickou koncentrací remimazolamu (C_{max}) a celkovou expozicí ($AUC_{0-\infty}$) vyplývá závislost dávky u lidských dobrovolníků v rozmezí 0,01–0,5 mg/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Věk nijak významně neovlivňuje farmakokinetiku remimazolamu podávaného v rámci procedurální sedace (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remimazolamu se nezměnila u pacientů s lehkým až terminálním stadiem onemocnění ledvin nevyžadujícím dialýzu (včetně pacientů s GFR < 15 ml/min) (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Těžká porucha funkce jater vedla ke snížení clearance, a v důsledku toho k delšímu zotavení ze sedace (viz body 4.2 a 4.8).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V klinických studiích nebyl pozorován následující nežádoucí účinek (byl však zaznamenán u zvířat, jimž byla podána infuze s roztokem podobných koncentrací použitých v klinické praxi):

Primární léze způsobené mechanickým podrážděním stěny cév během vpichu mohou být zhoršovány koncentracemi remimazolamu nad 1 až 2 mg/ml (infuze) nebo nad 5 mg/ml během podání bolusu.

Reprodukce a vývoj

Studie reprodukční toxicity provedené v maximální tolerované dávce neodhalily žádný vliv na fertilitu samců nebo samic ani na parametry reprodukčních funkcí. Ve studiích embryotoxicity u potkanů a králíků, dokonce i při nejvyšších dávkách, které vykazovaly toxicitu pro matku, byly pozorovány pouze omezené embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a mírně zvýšená incidence časně a celkové resorpce). Remimazolam a jeho hlavní metabolit jsou u potkanů a králíků vylučovány do mateřského mléka. Neaktivní hlavní metabolit CNS7054 byl detekován v plazmě kojených králíčích mláďat, není nicméně známo, zda se remimazolam přenáší mlékem na kojená mláďata.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

dextran 40 pro injekci
monohydrát laktózy
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility mezi přípravkem Byfavo a souběžně podávanými roztoky mohou vést ke srážení/zakalení, což může způsobit okluzi v místě cévního vstupu. Přípravek Byfavo je nekompatibilní s infuzním Ringerovým roztokem s laktátem (také známým jako roztok natrium-laktátu nebo Hartmannův roztok), Ringerovým roztokem s acetátem a Ringerovým roztokem s bikarbonátem a s dalšími alkalickými roztoky, protože při pH 4 nebo vyšší je rozpustnost přípravku nízká.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo podáván stejnou infuzní linkou s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

Stabilita po rekonstituci

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud metoda otevření/rekonstituce/naředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička třídy 1 s (bromobutylovou pryžovou) zátkou a (hliníkovým) uzávěrem s modrým polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček v balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k použití

Přípravek Byfavo musí být před podáním rekonstituován za aseptických podmínek.

Přípravek Byfavo je třeba rekonstituovat přidáním 8,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý, prakticky bez viditelných částic a obsahuje 2,5 mg/ml remimazolamu. Pokud jsou pozorovány viditelné částice nebo změna zbarvení, musí být roztok zlikvidován. Přípravek Byfavo je určen pouze k jednorázovému použití. Po otevření má být obsah injekční lahvičky za běžných okolností použit okamžitě (bod 6.3). Další návod k podávání přípravku viz bod 4.2.

Podávání s dalšími tekutinami

Při rekonstituci přípravku Byfavo v chloridu sodném (0,9 %) byla prokázána kompatibilita s těmito látkami:

intravenózní infuze glukózy o koncentraci 5 % w/v,

infuzní roztok glukózy o koncentraci 20 % w/v,

infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 0,45 % w/v a glukózy o koncentraci 5 % w/v,

intravenózní infuze chloridu sodného o koncentraci 0,9 % w/v,

Ringerův roztok (chlorid sodný 8,6 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, dihydrát chloridu vápenatého 0,33 g/l).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Německo

tel.: +800 4453 4453

e-mail: info@paion.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1505/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Byfavo 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje remimazolam-besilát, což odpovídá 50 mg remimazolamu.

Jeden mililitr rekonstituovaného koncentrátu obsahuje 5 mg remimazolamu.
Pro dosažení konečné koncentrace 1-2 mg/ml se vyžaduje naředění.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 198 mg dextransu 40 pro injekci.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Remimazolam 50 mg je indikován k intravenóznímu navození a udržování celkové anestezie u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Remimazolam musí být podáván pouze v nemocnicích nebo adekvátně vybavených jednotkách denní péče zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s anestezií.

Oběhové a respirační funkce musí být neustále monitorovány (např. elektrokardiogramem [EKG], pulzní oxymetrií) a vždy musí být okamžitě k dispozici vybavení k udržování průchodných dýchacích cest, umělé ventilaci a další resuscitaci (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkování přípravku Byfavo je nutné individuálně upravit na základě odpovědi pacienta a použité premedikace.

V kombinaci s přípravkem Byfavo se obvykle podávají doplňková opioidní analgetika.

Navození anestezie

Rychlost infuze remimazolamu má být nastavena na 6 mg/min a měřena podle odpovědi pacienta, dokud klinické známky neukazují na nástup účinku anestetika, a v případě potřeby může být postupně zvyšována maximálně na 12 mg/min.

Většina dospělých pacientů bude pravděpodobně potřebovat 10-40 mg přípravku Byfavo.

Udržování anestezie

Anestezie je udržována podáváním remimazolamu kontinuální infuzí.

Doporučená počáteční dávka pro udržení anestezie je 1 mg/min remimazolamu v rozpětí 0,1-2,5 mg/min na základě klinického úsudku, aby byla udržena uspokojivá anestezie.

Pro udržení anestezie během pokračující infuze lze podle klinických požadavků podat dodatečné bolusy v dávce 6 mg v průběhu jedné minuty. Lze podat maximálně tři (3) bolusy s odstupem nejméně 5 min v průběhu 60 min.

Ke konci chirurgického zákroku (např. 15 min před koncem) je možné dávku remimazolamu postupně snižovat, aby se usnadnilo rychlejšího odeznění anestetických účinků.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti, pacienti s fyzickým stavem podle Americké společnosti anesteziologů (ASA-PS) III–IV a pacienti s tělesnou hmotností nižší než 50 kg

Starší pacienti a pacienti s ASA-PS III–IV mohou být vůči účinkům anestetik citlivější. Před podáním remimazolamu je tudíž při rozhodování o individuální úpravě dávky u těchto pacientů velmi důležité pečlivě posoudit celkový stav pacientů od 65 let a/nebo pacientů s ASA-PS III–IV, zvláště těch s nízkou tělesnou hmotností (nižší než 50 kg) (viz bod 4.4). Pro počáteční dávku je třeba zvážit nižší rozsah dávek.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není nutná u žádného stupně poruchy funkce ledvin (včetně pacientů s rychlostí glomerulární filtrace [GFR] < 15 ml/min).

Porucha funkce jater

Enzym metabolizující remimazolam (karboxylesteráza 1 [CES-1]) se vyskytuje převážně v játrech a clearance remimazolamu je ovlivněna zvyšujícími se stadii poruchy funkce jater (viz bod 5.2). Úprava dávkování se nedoporučuje u pacientů s lehkou (skóre dle Child-Pugh 5 a 6) nebo středně těžkou (skóre dle Child-Pugh 7 až 9) poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Child-Pugh 10 až 15; údaje pouze od 3 subjektů zařazených do klinických studií), mohou být klinické účinky výraznější a mohou přetrvávat déle než u zdravých subjektů. Není nutná žádná úprava dávkování, ale je třeba věnovat pečlivou pozornost načasování titračních dávek a remimazolam je zapotřebí u těchto pacientů pečlivě titrovat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost remimazolamu u dětí a dospívajících od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Jiné populace

Bezpečnost a účinnost remimazolamu u pacientů podstupujících intrakraniální chirurgický zákrok a u pacientů s preexistujícími kognitivními poruchami nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Remimazolam je určen k intravenóznímu podání. Před použitím je nutné remimazolam rekonstituovat a naředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním a k jeho podávání spolu s dalšími tekutinami je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nestabilní myasthenia gravis.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiorespirační nežádoucí účinky

V souvislosti s používáním remimazolamu byly hlášeny kardiorespirační nežádoucí účinky, včetně respirační deprese, bradykardie a hypotenze. Podání remimazolamu může být spojeno s přechodným vzestupem srdeční frekvence (10–20 tepů za minutu), který začíná již po 30 sekundách po zahájení podání dávky. Tento vzestup srdeční frekvence se kryje s poklesem krevního tlaku a může zkreslit korekci QT na srdeční frekvenci v důsledku malého prodloužení QTcF během několika prvních minut po podání dávky.

Zvláštní pozornosti je zapotřebí u starších pacientů (od 65 let), u pacientů s poruchou respirační a/nebo srdeční funkce a/nebo u pacientů s horším celkovým zdravotním stavem (viz bod 4.2).

Souběžné užívání opioidů

Souběžné používání remimazolamu a opioidů může vést k respirační depresi, kómatu a úmrtí. U pacientů, kteří dlouhodobě užívají opioidy, je zapotřebí opatrnosti, nemá se předpokládat, že tyto účinky budou oslabeny (viz bod 4.5).

Souběžné užívání alkoholu / látek tlumících centrální nervový systém (CNS)

Je třeba se vyhnout souběžnému používání remimazolamu s alkoholem a/nebo s látkami tlumícími CNS. Celkem 24 hodin před podáním remimazolamu je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu. Takové souběžné užívání může zvýšit klinické účinky remimazolamu, případně může způsobit respirační depresi (viz bod 4.5).

Chronické užívání látek tlumících CNS

U pacientů dlouhodobě léčených benzodiazepiny (například v případě nespavosti nebo úzkostných poruch) se může rozvinout tolerance k sedativním/hypnotickým účinkům remimazolamu. K dosažení požadované úrovně anestezie proto může být nutná větší kumulativní dávka remimazolamu. Podobný účinek lze pozorovat také u látek tlumících CNS. V bodě 4.2 se doporučuje sledovat režim titrace a titrovat dávky na základě odpovědi pacienta, dokud není dosaženo požadované hloubky anestezie (viz bod 4.5).

Monitorování

Remimazolam má být podáván pouze zdravotnickými pracovníky se zaškolením v oblasti anestezie v prostředí plně vybaveném pro monitorování a podporu respirační a kardiovaskulární funkce. Zdravotník podávající přípravek musí být náležitě vyškolen v rozpoznávání a řešení očekávaných nežádoucích účinků, včetně kardiopulmonální resuscitace (viz bod 4.2). Je třeba, aby si byl lékař také vědom obvyklé doby, během které se pacienti zotaví z účinků remimazolamu a souběžného užití

opioidu používaného v klinických studiích (viz bod 5.1), tato doba se však může u jednotlivých pacientů lišit. Pacienti mají být pečlivě monitorováni, dokud je zdravotník nevyhodnotí jako dostatečně zotavené.

Amnézie

Remimazolam může způsobit anterográdní amnézii. Amnézie, pokud je prodloužená, může způsobit problémy u ambulantních pacientů, kteří mají být po výkonu propuštěni. Po podání remimazolamu má lékař posoudit stav pacientů a propustit je z nemocnice nebo ordinace pouze s náležitým poučením a podporou.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater mohou být z důvodu snížené clearance (viz bod 5.2) klinické účinky výraznější a mohou přetrvávat déle. Tito pacienti mohou být náchylnější k respirační depresi (viz bod 4.8).

Myasthenia gravis

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při podávání remimazolamu pacientovi s myasthenia gravis (viz bod 4.3).

Zneužívání drog a fyzická závislost

Remimazolam má potenciál ke zneužití a vyvolání závislosti. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při předepisování nebo podávání remimazolamu, pokud existují obavy ohledně zvýšeného rizika nesprávného použití nebo zneužití.

Delirium

Pooperační delirium a související neuropsychiatrické příhody se objevují s hlášenou frekvencí incidence od 4 do 53,3 % v různých publikovaných studiích se sedativy nebo anestetiky používanými při chirurgickém zákroku nebo hluboké sedaci v intenzivní péči. Mezi rizikové faktory patří mimo jiné vysoký věk, preexistující kognitivní poruchy, délka a hloubka anestezie nebo sedace, vyšší dávky dlouhodoběji působících benzodiazepinů, metabolické poruchy, např. diabetes, elektrolytové nerovnováhy, hypoxie, hyperkapnie, hypotenze a infekce. Ačkoliv není jasné, zda remimazolam může vyvolat pooperační delirium nebo přispět k riziku jeho vyvolání, má se používat nejnižší účinná dávka. Pokud se objeví pooperační delirium, kromě vhodné léčby samotného deliria mají být vhodným způsobem léčeny také všechny léčitelné rizikové faktory. Pacienti nemají být propuštěni z nemocnice před plným zotavením kognitivních funkcí kvůli potenciálnímu riziku například nehod.

Paradoxní reakce

Při podání benzodiazepinů byl hlášen výskyt paradoxních reakcí, například agitovanosti, mimovolných pohybů (včetně tonických/klonických konvulzí a svalového třesu), hyperaktivity, hostility, záchvatu vzteku, agresivity, paroxysmální excitovanosti a napadení. Větší pravděpodobnost výskytu těchto reakcí je u starších pacientů, při vyšších dávkách a/nebo při rychlém podání injekce.

Prodloužený účinek léčivého přípravku

Prodloužený účinek remimazolamu (sedace, čas do zorientování) byl pozorován pooperačně u některých pacientů po skončení podávání remimazolamu. Častěji se vyskytl u starších pacientů (> 65 let), pacientů s ASA III-IV a pacientů, kterým byly během poslední hodiny anestezie podány vyšší dávky (viz bod 4.8.).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 50mg injekční lahvičce 198 mg dextransu 40 pro injekci. Dextransy mohou u některých pacientů způsobit anafylaktické/anafylaktoidní reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické lékové interakce

Remimazolam je metabolizován pomocí CES typu 1A. Nebyla provedena žádná studie lékových interakcí *in vivo*. Údaje ze studií *in vitro* jsou shrnuty v bodě 5.2.

Farmakodynamické lékové interakce

Zvýšená sedace s látkami tlumícími CNS a opioidy

Souběžné podávání remimazolamu s opioidy a látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu, pravděpodobně povede ke zvýšené sedaci a kardiorespiračnímu útlumu. Příkladem jsou deriváty opioidů (používané jako analgetika, antitusika nebo substituční léčba), antipsychotika, jiné benzodiazepiny (používané jako anxiolytika nebo hypnotika), barbituráty, propofol, ketamin, etomidát, sedativní antidepresiva, starší H1-antihistaminika a centrálně působící antihypertenziva.

Souběžné používání remimazolamu a opioidů může vést k hluboké sedaci a respirační depresi. Pacienty je třeba monitorovat s ohledem na respirační depresi a hloubku sedace/anestezie (viz body 4.2 a 4.4).

Je třeba se vyvarovat konzumace alkoholu 24 hodin před podáním remimazolamu, protože alkohol může významně zvýšit sedativní účinek remimazolamu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání remimazolamu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Byfavo v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se remimazolam a jeho hlavní metabolit (CNS7054) vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování remimazolamu a jeho metabolitu CNS7054 do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit; proto je třeba se vyvarovat podání remimazolamu kojícím matkám. Pokud je potřeba podat remimazolam, doporučuje se přerušit kojení po dobu 24 hodin po ukončení podávání přípravku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích remimazolamu na fertilitu u člověka. Ve studiích na zvířatech neměla léčba remimazolamem žádný účinek na páření ani fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Remimazolam má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Před podáním remimazolamu je třeba pacienta upozornit na to, aby neřídil ani neobsluhoval stroje, dokud se plně nezotaví. Lékař má rozhodnout, kdy pacient může jít domů nebo obnovit běžné činnosti. Doporučuje

se, aby pacientům byly při návratu domů po propuštění poskytnuty vhodné rady a podpora (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů, kterým je intravenózně podáván remimazolam kvůli celkové anestezii, jsou hypotenze (51 %), nauzea (22,1 %), zvracení (15,2 %) a bradykardie (12,8 %). Pro vyřešení výskytu hypotenze a bradykardie v klinické praxi je nutné přijmout bezpečnostní opatření (viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky spojené s intravenózně podávaným remimazolamem pozorované v kontrolovaných klinických studiích kvůli celkové anestezii jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů a frekvence podle MedDRA. V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle sestupného pořadí závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Poruchy imunitního systému Není známo	Anafylaktická reakce
Psychiatrické poruchy Časté	Agitovanost
Poruchy nervového systému Časté	Bolest hlavy Závrať
Srdeční poruchy Velmi časté	Bradykardie ^{1*}
Cévní poruchy Velmi časté	Hypotenze ^{2*}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté Méně časté	Respirační deprese ^{3*} Škytavka
Gastrointestinální poruchy Velmi časté Velmi časté Méně časté	Nauzea Zvracení Glosoptóza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté Časté Méně časté	Zimnice Prodloužený účinek léku ^{4*} Hypotermie

¹ Bradykardie zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: bradykardie, sinusová bradykardie a snížení srdeční frekvence.

² Hypotenze zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: hypotenze, hypotenze v souvislosti s výkonem, hypotenze po výkonu, pokles krevního tlaku, snížený střední arteriální tlak, ortostatická hypotenze a ortostatická intolerance.

³ Respirační deprese zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: hypoxie, snížená dechová frekvence, dyspnoe, snížená saturace kyslíkem, hypopnoe, respirační deprese a respirační porucha.

⁴ Prodloužený účinek léku zahrnuje tyto zjištěné nežádoucí účinky: prodloužené probouzení z anestezie, somnolence a prodloužená účinnost léčivého přípravku.

* Viz popis vybraných nežádoucích účinků.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hlášené nežádoucí účinky hypotenze, respirační deprese a bradykardie představují lékařské pojmy zahrnující skupinu nežádoucích účinků (viz poznámky pod čarou 1–3 v tabulce 1). Incidence hlášená minimálně u 1 % pacientů, jimž byl podán remimazolam, je uvedena níže v tabulce 2 podle míry závažnosti:

Tabulka 2: Vybrané nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek Označení hlášeného nežádoucího účinku	Lehký	Středně těžký	Těžký
Bradykardie			
Bradykardie	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Snížená srdeční frekvence	1,2 %	0,6 %	0 %
Hypotenze			
Snížený krevní tlak	18 %	2,1 %	0 %
Hypotenze	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Snížený střední arteriální tlak	3 %	0,1 %	0 %
Hypotenze v souvislosti s výkonem	2,5 %	0,6 %	0 %
Respirační deprese			
Snížená saturace kyslíkem	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hypoxie	3 %	0,3 %	0 %

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti a/nebo pacienti s ASA-PS III–IV

Kardiorespirační příhody

V kontrolovaných studiích zkoumajících celkovou anestezii vykazovali pacienti od 65 let ve srovnání s pacienty do 65 let vyšší frekvenci výskytu hypotenze (64,2 % oproti 35,4 %), respirační deprese (11,6 % oproti 5,8 %) a bradykardie (19 % oproti 4,5 %). Pacienti s ASA-PS III–IV také vykazovali vyšší frekvenci výskytu hypotenze (70,2 % oproti 32,6 %), respirační deprese (15,7 % oproti 2,4 %) a bradykardie (18,1 % oproti 6,9 %) než pacienti s ASA-PS I–II (viz body 4.2 a 4.4).

Prodloužená sedace

V kontrolovaných klinických studiích zkoumajících celkovou anestezii se u pacientů od 65 let vyskytovala vyšší frekvence nežádoucích účinků seskupených pod termínem prodloužený účinek léku (11 % oproti 2,3 %) ve srovnání s pacienty do 65 let. Pacienti s ASA-PS III–IV také vykazovali vyšší frekvence prodlouženého účinku léku (12,7 % oproti 1,2 %) ve srovnání s pacienty s ASA-PS I–II (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Respirační deprese (hypoxie / snížená saturace kyslíkem) byla hlášena u 2 z 8 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater a u 1 ze 3 subjektů s těžkou poruchou funkce jater zařazených do zvláštního klinického hodnocení, které hodnotilo remimazolam při poruše funkce jater (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Očekává se, že příznaky předávkování remimazolamem budou rozšířením jeho farmakologického účinku a mohou se projevit jako jedna nebo více z těchto známek: hypotenze, bradykardie a respirační deprese.

Léčba předávkování

V souladu s klinickým stavem pacienta je třeba monitorovat vitální funkce pacienta a zahájit podpůrná opatření, včetně zajištění dýchacích cest, zajištění dostatečné ventilace a vytvoření dostatečného intravenózního vstupu. U pacientů může být zejména nezbytná symptomatická léčba kardiopulmonálních účinků nebo účinků na centrální nervový systém.

Flumazenil, specifický antagonist benzodiazepinových receptorů, je indikován k úplnému nebo částečnému zrušení sedativních účinků benzodiazepinů a může se používat v situacích, kdy je známo předávkování remimazolamem nebo existuje podezření na něj.

Flumazenil je určen jako doplněk správné léčby předávkování benzodiazepiny, nikoli jako její náhrada. Flumazenil pouze zvrátí účinky vyvolané benzodiazepiny, ale nezvrátí účinky jiných souběžně podávaných léčivých přípravků, například opioidů.

Pacienti léčení flumazenilem mají být po příslušnou dobu po ukončení léčby monitorováni s ohledem na opakovanou sedaci, respirační depresi a další účinky zbytkových benzodiazepinů. Jelikož je však poločas eliminace flumazenilu přibližně stejný jako u remimazolamu, je riziko opakované sedace po podání flumazenilu nízké.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, hypnotika a sedativa, ATC kód: N05CD14.

Mechanismus účinku

Remimazolam je benzodiazepinové sedativum/hypnotikum s ultra rychlým účinkem. Účinky remimazolamu na centrální nervový systém závisí na dávce podané intravenózně a na přítomnosti nebo absenci jiných léčivých přípravků. Remimazolam se váže na benzodiazepinová místa receptorů kyseliny gama-aminomáselné typu A ($GABA_A$) s vysokou afinitou, zatímco metabolit kyseliny karboxylové (CNS7054) má vůči těmto receptorům přibližně 300krát nižší afinitu. Remimazolam nevykazuje jasnou selektivitu mezi podtypy receptoru $GABA_A$.

Farmakodynamické účinky

Primárním farmakodynamickým účinkem remimazolamu je sedace a hypnóza.

U zdravých mladých dospělých je sedace pozorována při jednorázové bolusové dávce 0,05 až 0,075 mg/kg, přičemž sedace nastoupí od 1 do 2 minut po podání dávky. Navození lehké až středně těžké sedace souvisí s plazmatickými hladinami přibližně 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Ztráta vědomí je pozorována při dávkách 0,1 mg/kg (u starších osob) nebo 0,2 mg/kg (u zdravých mladých dospělých) a je spojena s plazmatickými koncentracemi kolem 0,65 $\mu\text{g/ml}$. Během udržování anestezie jsou plazmatické koncentrace remimazolamu obvykle v rozmezí 1 $\mu\text{g/ml}$, když je souběžně podán remifentanil. Doba potřebná k nabytí plné bdělosti byla při podání 0,075 mg/kg remimazolamu 10 minut.

Remimazolam může po podání způsobit anterográdní amnézii, která brání tomu, aby si pacienti pamatovali, k čemu došlo během výkonu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost remimazolamu byla založena na dvou pivotních studiích CNS7056-022 a ONO-2745-05 u dospělých pacientů (od 20 do 91 let) s ASA-PS I–IV, kteří podstoupili různé elektivní chirurgické zákroky. Databáze u remimazolamu navíc zahrnovala dodatečná klinická hodnocení kontrolovaná propofolem u kardiochirurgických zákroků (CNS7056-010 a CNS7056-011).

ONO-2745-05: Jednalo se o multicentrické, randomizované klinické hodnocení fáze 2 b/3 s paralelními skupinami hodnotící remimazolam v porovnání s propofolem u chirurgických pacientů klasifikovaných do třídy I nebo II podle ASA podstupujících celkovou anestezii, které bylo prováděno v Japonsku. Remimazolam byl podáván v dávce 6 (n = 158) nebo 12 mg/kg/h (n = 156) kontinuální intravenózní infuzí až do ztráty vědomí. Po ztrátě vědomí byla zahájena kontinuální intravenózní infuze v dávce 1 mg/kg/h a poté byla rychlost infuze upravena dle potřeby (maximální povolená dávka 2 mg/kg/h) na základě sledování celkového stavu jednotlivých pacientů až do konce chirurgického zákroku.

CNS7056-022: Jednalo se o evropské potvrzující klinické hodnocení ke stanovení neinferiorní účinnosti a superiorní hemodynamické stability remimazolamu v porovnání s propofolem k navození a udržování celkové anestezie během elektivního chirurgického zákroku u pacientů klasifikovaných do třídy III nebo IV podle ASA. Pacienti byli náhodně přiřazeni do ramene s remimazolamem (n = 270) nebo propofolem (n = 95). Remimazolam byl podáván v dávce 6 mg/min po dobu 3 minut, poté 2,5 mg/min po dobu 7 minut a 1,5 mg/min po dobu dalších 10 minut. Následně byla celková anestezie udržována rychlostí infuze 1 mg/min s úpravami v rozmezí 0,7–2,5 mg/min na základě sledování celkového stavu jednotlivých pacientů až do konce chirurgického zákroku.

Primární cílové parametry v pivotních klinických hodnoceních byly definovány následovně:

- procento doby udržení celkové anestezie s indexem Narcotrend (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022),
- funkční vhodnost jako celkového anestetika posuzovaná kombinací 3 proměnných: „peroperační probuzení nebo bdělost“, „potřeba záchranné sedace jinými sedativy“ a „pohyb těla“ (ONO-2745-05).

Primárního cílového parametru bylo dosaženo v obou klinických hodnoceních (viz tabulka 3). Všechny dávky remimazolamu byly neinferiorní vůči propofolu.

Tabulka 3: Primární cílové parametry z pivotních klinických hodnocení

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Vhodnost jako celkové anestetikum	-	-	100 %	100 %	100 %
Střední čas podle indexu Narcotrend ≤ 60	95 %	99 %	-	-	-

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

V klinickém hodnocení CNS7056-022 byla hemodynamická stabilita, posuzovaná podle absolutní nebo relativní hypotenze a použití vazopresorů, hlavním sekundárním cílovým parametrem. Byla hodnocena během období před zahájením chirurgického zákroku a je uvedena souhrnně v tabulce 4. Pacienti, kterým byl podán remimazolam, měli méně příhod poklesu středního arteriálního tlaku (MAP) pod 65 mmHg trvajících 1 minutu a méně příhod s nutností podání vazopresoru.

Tabulka 4: Sekundární cílové parametry v klinickém hodnocení CNS7056-022 fáze 3

Cílový parametr	Remimazolam n = 270	Propofol n = 95
<p>MAP < 65 mmHg</p> <p>MAP < 65 mmHg v rámci zahájení podávání HLP do 15 minut po první incizi kůže po dobu 1 minuty, počet příhod</p> <p>průměr ± směrodatná odchylka</p> <p>95% interval spolehlivosti</p> <p>medián (minimum; maximum)</p> <p>Rozdíly mezi léčbami spočítané pomocí metody nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti)</p>	<p>6,62 ± 6,604</p> <p>(5,83 až 7,41)</p> <p>5 (2; 10)</p> <p>1,9292 (0,2209-3,6375)</p>	<p>8,55 ± 8,944</p> <p>(6,75 až 10,4)</p> <p>6 (3; 11)</p>
<p>Použití norepinefrinu</p> <p>Bolusy nebo infuze nebo kontinuální infuze norepinefrinu po dobu 2 minut, počet příhod</p> <p>průměr ± směrodatná odchylka</p> <p>95% interval spolehlivosti</p> <p>medián (minimum; maximum)</p> <p>Rozdíly mezi léčbami spočítané pomocí metody nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti)</p>	<p>14,06 ± 13,540</p> <p>(12,4 až 15,7)</p> <p>12 (0; 63)</p> <p>5,8009 (2,5610-9,0409)</p>	<p>19,86 ± 14,560</p> <p>(16,9 až 22,8)</p> <p>21 (0; 66)</p>
<p>MAP < 65 mmHg A/NEBO použití norepinefrinu</p> <p>Počet příhod</p> <p>průměr ± směrodatná odchylka</p> <p>95% interval spolehlivosti</p> <p>medián (minimum; maximum)</p> <p>Rozdíly mezi léčbami spočítané pomocí metody nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti)</p>	<p>20,68 ± 16,444</p> <p>(18,7 až 22,6)</p> <p>21 (0; 68)</p> <p>7,7301 (3,8090-11,651)</p>	<p>28,41 ± 17,468</p> <p>(24,9 až 31,9)</p> <p>30 (0; 75)</p>

HLP = hodnocený léčivý přípravek; MAP = střední arteriální tlak

Profil nástupu a odeznění remimazolamu byl charakterizován sekundárními cílovými parametry doby do příhody hodnocenými v pivotních klinických hodnoceních. V každém klinickém hodnocení byly cílové parametry doby odeznění mírně delší ve skupinách s remimazolamem oproti skupině s propofolem (tabulka 5).

Tabulka 5: Cílové parametry navození a odeznění anestezie v klinických hodnoceních fáze 3

Mediánový čas	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ²	RMZ ¹² ³	PROP
Cílové parametry navození anestezie					
- čas do ztráty vědomí	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
pacienti (n)	268	95	150	150	75
95% IS	2,5-2,8 min	3,0-3,2 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
min; max	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Cílové parametry odeznění účinku Čas do cílového parametru od ukončení podávání HLP [§]					
- Extubace	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
pacienti (n)	263	95	150	150	75
95% IS	11-13 min	10-12 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	NA	NA	NA
min; max	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Probuzení [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
pacienti (n)	257	95	150	150	75
95% IS	13-17 min	10-13 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
min; max	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientace ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
pacienti (n)	262	95	149	149	75
95% IS	47-61 min	27-33 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA	NA
min; max	NA	NA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Upravené Aldretovo skóre ≥ 9	53 min	37 min			
pacienti(n)	260	94			
95% IS	44-58 min	28-45 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
min; max	NA	NA			
- Propuštění z operačního sálu			25 min	25 min	16 min
pacienti (n)			150	150	75
95% IS	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
min; max			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Indukční dávky remimazolamu (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h nebo (3) 12 mg/kg/h, (4) dávka propofolu ekvipotentní k remimazolamu

ONO-2745-05: otevření očí; CNS7056-022: reakce na verbální pokyn (MOAA/S ≥ 4)

ONO-2745-05: sdělení data narození; CNS7056-022: orientace s ohledem na místo, čas, situaci a osobu

§ Hodnocený léčivý přípravek

Klinická bezpečnost

Incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou v klinických hodnoceních kontrolovaných propofolem byla 90,7 % ve skupinách s nízkou indukční dávkou remimazolamu, 83,7 % ve skupinách s vysokou indukční dávkou remimazolamu a 92,5 % ve skupinách s propofolem. Zejména incidence hemodynamických nežádoucích účinků byla nižší ve skupinách s dávkou remimazolamu oproti skupinám s propofolem (tabulka 6).

Tabulka 6: Počet pacientů s nežádoucími příhodami hemodynamické nestability v klinických hodnoceních kontrolovaných propofolem

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Byfavo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při celkové anestezii (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Remimazolam se podává intravenózně.

Distribuce

Remimazolam má průměrný poločas distribuce ($t_{1/2\alpha}$) 0,5 až 2 minuty. Jeho distribuční objem (V_d) je 0,9 l/kg. Remimazolam a jeho hlavní metabolit (CNS7054) vykazují mírnou (~ 90%) vazbu na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace

Remimazolam je léčivý přípravek esterového typu, který se prostřednictvím enzymu CES-1, jenž se vyskytuje převážně v játrech, rychle přeměňuje na farmakologicky inaktivní metabolit kyseliny karboxylové (CNS7054).

Hlavní cestou metabolismu remimazolamu je přeměna na CNS7054, který je poté v malém rozsahu dále metabolizován hydroxylací a glukuronidací. Přeměna na CNS7054 je zprostředkována jaterními karboxylesterázami (primárním typem 1A) bez významného přispění enzymů cytochromu P450. Studie *in vitro* neprokázaly, že by remimazolam nebo CNS7054 inhibovaly izoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 a CYP2C8. U člověka nedošlo k navození hlavních indukovatelných izoenzymů P450 1A2, 2B6 a 3A4. Studie *in vitro* neprokázaly žádný klinicky významný vliv inhibitorů a substrátů CES na metabolismus remimazolamu.

Remimazolam nebyl významným substrátem skupiny transportérů humánních léčiv (OATP1B1, OATP1B3, BCRP a MDR1 (= P-glykoprotein)). Totéž platí pro CNS7054 testovaný ohledně MRP2-4. Naproti tomu bylo zjištěno, že CNS7054 je substrátem MDR1 a BCRP. S remimazolamem nebo CNS7054 nebyla pozorována žádná nebo žádná významná inhibice transportérů humánních léčiv, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP nebo MDR1.

Eliminace

Remimazolam má průměrný poločas eliminace ($t_{1/2\beta}$) 7 až 11 minut. Simulovaný kontextově senzitivní poločas po 4hodinové infuzi je $6,6 \pm 2,4$ minuty. Clearance je vysoká (68 ± 12 l/h) a nespojuje s tělesnou hmotností. U zdravých subjektů se nejméně 80 % dávky remimazolamu vylučuje močí ve

formě CNS7054 do 24 hodin. V moči bylo detekováno pouze stopové množství (< 0,1 %) nezměněného remimazolamu.

Linearita

Z dávky remimazolamu v porovnání s maximální plazmatickou koncentrací remimazolamu (C_{max}) a celkovou expozicí ($AUC_{0-\infty}$) vyplývá závislost dávky u lidských dobrovolníků v rozmezí 0,01–0,5 mg/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Věk nijak významně neovlivňuje farmakokinetiku remimazolamu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika remimazolamu se nezměnila u pacientů s lehkým až terminálním stadiem onemocnění ledvin nevyžadujícím dialýzu (včetně pacientů s $GFR < 15$ ml/min) (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Těžká porucha funkce jater vedla ke snížení clearance, a v důsledku toho k delšímu zotavení ze sedace (viz body 4.2 a 4.8).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V klinických studiích nebyl pozorován následující nežádoucí účinek (byl však zaznamenán u zvířat, jimž byla podána infuze s roztokem podobných koncentrací použitých v klinické praxi): primární léze způsobené mechanickým podrážděním stěny cév během vpichu mohou být zhoršovány koncentracemi remimazolamu nad 1 až 2 mg/ml (infuze) nebo nad 5 mg/ml během podání bolusu.

Reprodukce a vývoj

Studie reprodukční toxicity provedené v maximální tolerované dávce neodhalily žádný vliv na fertilitu samců nebo samic ani na parametry reprodukčních funkcí. Ve studiích embryotoxicity u potkanů a králíků, dokonce i při nejvyšších dávkách, které vykazovaly toxicitu pro matku, byly pozorovány pouze omezené embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a mírně zvýšená incidence časně a celkové resorpce). Remimazolam a jeho hlavní metabolit jsou u potkanů, králíků a ovcí vylučovány do mateřského mléka. Neaktivní hlavní metabolit CNS7054 byl detekován v plazmě kojených králičích mláďat. U kojených jehňat vedlo perorální podání mléka obohaceného o remimazolam k zanedbatelné biodostupnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

dextran 40 pro injekci
monohydrát laktózy
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility mezi přípravkem Byfavo a souběžně podávanými roztoky mohou vést ke srážení/zakalení, což může způsobit okluzi v místě cévního vstupu. Přípravek Byfavo je

nekompatibilní s infuzním Ringerovým roztokem s laktátem (také známým jako roztok natrium-laktátu nebo Hartmannův roztok), Ringerovým roztokem s acetátem a Ringerovým roztokem s bikarbonátem a s dalšími alkalickými roztoky, protože při pH 4 nebo vyšším je rozpustnost přípravku nízká.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo podáván stejnou infuzní linkou s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

Stabilita po rekonstituci

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička třídy 1 s (bromobutylovou pryžovou) zátkou a (hliníkovým) uzávěrem se zeleným polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček v balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Přípravek musí být rekonstituován a naředěn za aseptických podmínek. Po otevření se má obsah injekční lahvičky okamžitě použít (bod 6.3).

Návod k rekonstituci

Přípravek Byfavo je třeba rekonstituovat přidáním 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a opatrným točením, dokud se prášek zcela nerozpustí.

Rekonstituovaný přípravek Byfavo je čirý a bezbarvý až světle žlutý. Pokud jsou pozorovány viditelné částice nebo změna zbarvení, musí být roztok zlikvidován.

Návod k ředění

Pro podání musí být rekonstituovaný roztok dále naředěn. Příslušný objem roztoku rekonstituovaného remimazolamu musí být odebrán z injekční lahvičky (lahviček) a přidán do injekční stříkačky nebo do infuzního vaku, které obsahují injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo dosaženo konečné koncentrace 1-2 mg/ml remimazolamu (tabulka 7).

Tabulka 7 Návod k ředění

Rekonstituovaný roztok	Konečná koncentrace 2 mg/ml	Konečná koncentrace 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstituováno s 10 ml)	Nařed'te 10 ml rekonstituovaného roztoku s 15 ml injekčního roztoku chloridu sodného (0,9 %)	Nařed'te 10 ml rekonstituovaného roztoku s 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného (0,9 %)

Další návod k podávání přípravku viz bod 4.2.

Podávání s dalšími tekutinami

Při rekonstituci přípravku Byfavo a naředění k použití v chloridu sodném (0,9 %) dle popisu výše byla prokázána kompatibilita s těmito látkami:

intravenózní infuze glukózy o koncentraci 5 % w/v,
infuzní roztok glukózy o koncentraci 20 % w/v,
infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 0,45 % w/v a glukózy o koncentraci 5 % w/v,
intravenózní infuze chloridu sodného o koncentraci 0,9 % w/v,
Ringerův roztok (chlorid sodný 8,6 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, dihydrát chloridu vápenatého 0,33 g/l).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo podáván stejnou infuzní linkou s jinými léčivými přípravky s výjimkou tekutin, které jsou popsány v tomto bodu.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1505/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace v souladu s mezinárodním datem uvedení na trh.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Byfavo 20 mg prášek pro injekční roztok
remimazolamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje remimazolami besilas, což odpovídá remimazolamum 20 mg.
Koncentrace po rekonstituci: 2,5 mg/ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dextran 40 pro injekci, monohydrát laktózy, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku naleznete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1505/001 10 injekčních lahviček v balení

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

12ml skleněná injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Byfavo 20 mg prášek pro injekční roztok
remimazolamum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Po rekonstituci: 2,5 mg/ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Byfavo 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok
remimazolam

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje remimazolam-besilát, což odpovídá 50 mg remimazolamu.
Koncentrace po rekonstituci (5 mg/ml)
Koncentrace po naředění: 1 nebo 2 mg/ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dextran 40 pro injekci, monohydrát laktózy, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Dobu použitelnosti rekonstituovaného přípravku naleznete v příbalové informaci.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1505/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

12ml skleněná injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Byfavo 50 mg prášek pro koncentrát
remimazolam
i.v. po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Byfavo 20 mg prášek pro injekční roztok remimazolamum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Byfavo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Byfavo podán
3. Jak se přípravek Byfavo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Byfavo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Byfavo a k čemu se používá

Byfavo je přípravek, který obsahuje léčivou látku remimazolam. Remimazolam patří do skupiny látek zvaných benzodiazepiny.

Přípravek Byfavo je sedativum, které se podává před lékařským vyšetřením nebo výkonem, abyste se cítil(a) uvolněně a byl(a) ospalý(á) (utlumený(á)).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Byfavo podán

Přípravek Byfavo Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na remimazolam nebo na jiné benzodiazepiny (například midazolam) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nestabilní formu onemocnění zvaného myasthenia gravis (slabost svalů), při kterém oslabují svaly hrudníku, které Vám pomáhají dýchat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Byfavo se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte nějaké závažné onemocnění, zejména:

- jestliže máte velmi nízký nebo velmi vysoký krevní tlak nebo máte sklon omdlévat,
- jestliže máte problémy se srdcem, zejména velmi pomalou a/nebo nepravidelnou srdeční frekvenci (arytmie),
- jestliže máte jakékoli potíže s dýcháním, včetně dušnosti,
- jestliže máte závažné problémy s játry,
- jestliže máte onemocnění zvané myasthenia gravis, při němž jsou Vaše svaly slabé,
- jestliže pravidelně berete rekreační drogy nebo jste měl(a) problémy s užíváním drog v minulosti.

Přípravek Byfavo může způsobit dočasnou ztrátu paměti. Lékař Vás před propuštěním z nemocnice nebo kliniky vyšetří a poskytne Vám potřebné rady.

Děti a dospívající

Přípravek Byfavo nemá být podáván pacientům do 18 let, neboť nebyl testován u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Byfavo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to zejména o těchto lécích:

- opioidy (včetně léků proti bolesti, jako je morfin, fentanyl a kodein nebo určité přípravky proti kašli či léky používané k substituční léčbě drogové závislosti),
- antipsychotika (přípravky k léčbě určitých duševních nemocí),
- anxiolytika (uklidňující léky nebo přípravky ke zmírnění úzkosti),
- přípravky, které způsobují zklidnění (například temazepam nebo diazepam),
- antidepresiva (přípravky k léčbě deprese),
- určitá antihistaminika (přípravky k léčbě alergií),
- určitá antihypertenziva (přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku).

Je důležité, abyste svého lékaře nebo zdravotní sestru informoval(a) o tom, že užíváte jiné léky, jelikož užívání více než jednoho léku současně může změnit účinek dotčených léků.

Přípravek Byfavo s alkoholem

Alkohol může změnit účinek přípravku Byfavo. Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře:

- množství alkoholu, které pravidelně vypijete, nebo zda máte problémy s konzumací alkoholu.

24 hodin před podáním přípravku Byfavo nepijte alkohol.

Těhotenství a kojení

Přípravek Byfavo Vám nemá být podán, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Kojíte-li, nekojte po dobu 24 hodin po podání tohoto léčivého přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Byfavo způsobuje ospalost a zapomnětlivost a ovlivňuje Vaši schopnost se soustředit.

Ačkoli tyto účinky rychle odezní, nesmíte řídit ani obsluhovat stroje, dokud tyto účinky zcela nezmizí. Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete znovu řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Byfavo obsahuje dextran 40 pro injekci

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné injekční lahvičce 79,13 mg dextransu 40 pro injekci. Vzácně mohou dextransy způsobit závažné alergické reakce. Jestliže máte potíže s dýcháním nebo otok nebo máte pocit na omdlení, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

3. Jak se přípravek Byfavo podává

Lékař rozhodne o Vaší správné dávce.

Během výkonu bude monitorováno Vaše dýchání, srdeční frekvence a krevní tlak a lékař v případě potřeby dávku upraví.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají přípravek Byfavo injekcí do žíly (krevního oběhu) před lékařským vyšetřením nebo výkonem a během něj. Před použitím se přípravek Byfavo smíchá se sterilním fyziologickým roztokem.

Po výkonu

Lékař nebo zdravotní sestra Vás budou po sedaci chvíli sledovat, aby si byli jistí, že se cítíte dobře a jste schopen (schopna) jít domů.

Jestliže Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Byfavo

Jestliže Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Byfavo, můžete mít tyto příznaky:

- můžete pociťovat závratě,
- můžete se cítit zmatený(á),
- můžete se cítit ospalý(á),
- můžete zaznamenat rozmazané vidění nebo mimovolní pohyby očí,
- můžete být neklidný(á),
- můžete se cítit slabý(á),
- může Vám klesnout krevní tlak,
- Vaše srdeční činnost může zpomalit,
- Vaše dýchání může být pomalé a mělké,
- můžete ztratit vědomí.

Lékař bude vědět, jak postupovat.

Máte-li jakékoli otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (*mohou postihnout více než 1 osobu z 10*)

- nízký krevní tlak,
- neobvykle pomalé nebo mělké dýchání (a nízká hladina kyslíku v krvi).

Časté (*mohou postihnout až 1 osobu z 10*)

- bolest hlavy,
- závratě,
- pomalá srdeční frekvence,
- nevolnost (pocit na zvracení),
- zvracení.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 osobu ze 100*)

- ospalost,
- pocit chladu,
- zimnice,
- škytavka.

Není známo (*frekvenci nelze z dostupných údajů určit*)

- náhlá, závažná alergická reakce.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Byfavo uchovávat

Za uchovávání tohoto léčivého přípravku jsou odpovědní zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20-25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud metoda otevření/rekonstituce/naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele (viz bod 6.3 souhrnu údajů o přípravku).

Pokud jsou pozorovány viditelné částice nebo změna zbarvení, přípravek nepoužívejte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Byfavo obsahuje

- Léčivou látkou je remimazolamum. Jedna injekční lahvička obsahuje remimazolami besilas, což odpovídá remimazolamum 20 mg. Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje remimazolamum 2,5 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - dextran 40 pro injekci,
 - monohydrát laktózy,
 - kyselina chlorovodíková,
 - hydroxid sodný.

Viz bod 2 „Přípravek Byfavo obsahuje dextran 40 pro injekci“.

Jak přípravek Byfavo vypadá a co obsahuje toto balení

Byfavo je bílý až téměř bílý prášek pro injekční roztok.

Velikosti balení

10 injekčních lahviček v balení

Držitel rozhodnutí o registraci

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Výrobce

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Byfavo 20 mg prášek pro injekční roztok

POUZE INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ

Před použitím je třeba přípravek rekonstituovat pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Před použitím si pozorně přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Remimazolam musí podávat pouze zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi se sedací. Pacient má být po celou dobu monitorován příslušným zdravotnickým pracovníkem, který se nepodílí na provádění výkonu a jehož jediným úkolem je monitorovat pacienta. Všichni zdravotníci musí být vyškoleni v detekci a řešení obstrukce dýchacích cest, hypoventilace a apnoe, včetně udržování průchodných dýchacích cest, podpůrné ventilace a kardiovaskulární resuscitace. Respirační a srdeční funkce pacienta musí být neustále monitorovány. Musí být okamžitě k dispozici resuscitační přípravky a vybavení odpovídající věku a velikosti pro obnovení průchodnosti dýchacích cest a ventilace pomocí vaku/ventilu/masky. Antagonista benzodiazepinů (flumazenil, léčivý přípravek proti účinkům remimazolamu) musí být okamžitě k dispozici.

Návod k rekonstituci

Poznámka: Při zacházení s přípravkem Byfavo a při jeho přípravě a používání musí být uplatňovány přísné aseptické postupy.

Při rekonstituci použijte sterilní jehlu a sterilní stříkačku o objemu 10 ml. Odstraňte víčko z injekční lahvičky, propíchněte zátku injekční lahvičky pod úhlem 90° a přidejte 8,2 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), přičemž proud fyziologického roztoku nasměrujte na stěnu injekční lahvičky. Jemně zakružte injekční lahvičku, aby se obsah zcela rozpustil. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Injekční lahvička obsahuje výslednou koncentraci 2,5 mg/ml remimazolamu.

Rekonstituovaný roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a zda u něj nedošlo ke změně zbarvení. Pozorujete-li částice nebo změnu zbarvení, je nutné roztok zlikvidovat.

Rekonstituovaný roztok je určen pouze k jednorázovému použití, nepoužitá část musí být zlikvidována v souladu s místními požadavky.

Inkompatibility

Přípravek Byfavo je nekompatibilní s infuzním Ringerovým roztokem s laktátem (také známým jako roztok natrium-laktátu nebo Hartmannův roztok), Ringerovým roztokem s acetátem a Ringerovým roztokem s bikarbonátem.

Po rekonstituci nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže.

Kompatibility

Bylo prokázáno, že rekonstituovaný přípravek Byfavo je kompatibilní s následujícími intravenózními tekutinami, pokud jsou podávány pomocí stejného intravenózního setu:

- injekční roztok glukózy (5 %),
- injekční roztok glukózy (20 %),
- injekční roztok glukózy (5 %) a chloridu sodného (0,45 %),
- Ringerův roztok,
- injekční roztok chloridu sodného (0,9 %).

Kompatibilita s jinými intravenózními tekutinami nebyla hodnocena.

Doba použitelnosti

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud metoda otevření/rekonstituce/naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Byfavo 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok remimazolam

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Byfavo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Byfavo podán
3. Jak se přípravek Byfavo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Byfavo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Byfavo a k čemu se používá

Byfavo je přípravek, který obsahuje léčivou látku remimazolam. Patří do skupiny léků zvaných benzodiazepiny. Přípravek Byfavo je podáván při chirurgickém zákroku, abyste ztratil(a) vědomí (pro navození spánku).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Byfavo podán

Přípravek Byfavo Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na remimazolam nebo na jiné benzodiazepiny (například midazolam) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte nestabilní formu onemocnění zvaného myasthenia gravis (slabost svalů), při kterém oslabují svaly hrudníku, které Vám pomáhají dýchat.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Byfavo se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte nějaké závažné onemocnění, zejména:

- jestliže máte velmi nízký nebo velmi vysoký krevní tlak nebo máte sklon omdlévat,
- jestliže máte problémy se srdcem, zejména velmi pomalou a/nebo nepravidelnou srdeční frekvenci (arytmie),
- jestliže máte jakékoli potíže s dýcháním, včetně dušnosti,
- jestliže máte závažné problémy s játry,
- jestliže máte onemocnění zvané myasthenia gravis, při němž jsou Vaše svaly slabé,
- jestliže pravidelně berete rekreační drogy nebo jste měl(a) problémy s užíváním drog v minulosti.

Přípravek Byfavo může způsobit dočasnou ztrátu paměti. Lékař Vás před propuštěním z nemocnice nebo kliniky vyšetří a poskytne Vám potřebné rady.

U některých pacientů podstupujících chirurgické zákroky se může po operaci objevit náhlá zmatenost (delirium). Je častější u pacientů, kteří podstoupili velký chirurgický zákrok, jsou starší, mají problémy s pamětí, jsou vystaveni anestezii/sedaci, která je hluboká a/nebo trvá delší dobu, nebo mají infekce. Pro pacienty s deliriem může být obtížné sledovat konverzaci, mohou být občas zmatení více než ostatní, mohou být rozrušení a neklidní nebo ospalí a velmi pomalí a mít živé sny nebo slyšet zvuky nebo hlasy, které neexistují. Lékař posoudí Váš stav a zařídí potřebnou léčbu k jeho zvládnutí.

Benzodiazepiny někdy vyvolávají opačné účinky, než jaké má léčivý přípravek navodit. Někdy se jim říká „paradoxní“ účinky. Zahrnují například agresivní chování, pohybový neklid a úzkost. Častější jsou u starších osob při podání vyšších dávek přípravku, nebo když je lék podán rychle.

Děti a dospívající

Přípravek Byfavo nemá být podáván pacientům do 18 let, neboť nebyl testován u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Byfavo

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to zejména o těchto lécích:

- opioidy (včetně léků proti bolesti, jako je morfin, fentanyl a kodein nebo určité přípravky proti kašli či léky používané k substituční léčbě drogové závislosti),
- antipsychotika (přípravky k léčbě určitých duševních nemocí),
- anxiolytika (uklidňující léky nebo přípravky ke zmírnění úzkosti),
- přípravky, které způsobují zklidnění (například temazepam nebo diazepam),
- antidepresiva (přípravky k léčbě deprese),
- určitá antihistaminika (přípravky k léčbě alergií),
- určitá antihypertenziva (přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku).

Je důležité, abyste svého lékaře nebo zdravotní sestru informoval(a) o tom, že užíváte jiné léky, jelikož užívání více než jednoho léku současně může změnit účinek dotčených léků.

Přípravek Byfavo s alkoholem

Alkohol může změnit účinek přípravku Byfavo. Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře množství alkoholu, které pravidelně vypijete, nebo zda máte problémy s konzumací alkoholu.

24 hodin před podáním přípravku Byfavo nepijte alkohol.

Těhotenství a kojení

Přípravek Byfavo Vám nemá být podán, pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná. Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Kojíte-li, nekojte po dobu 24 hodin po podání tohoto léčivého přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Byfavo způsobuje ospalost a zapomnětlivost a ovlivňuje Vaši schopnost se soustředit. Ačkoli tyto účinky rychle odezní, nesmíte řídit ani obsluhovat stroje, dokud tyto účinky zcela nezmizí. Zeptejte se svého lékaře, kdy můžete znovu řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Byfavo obsahuje dextran 40 pro injekci

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné injekční lahvičce 198 mg dextranu 40 pro injekci. Vzácně mohou dextransy způsobit závažné alergické reakce. Jestliže máte potíže s dýcháním nebo otok nebo máte pocit na omdlení, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

3. Jak se přípravek Byfavo podává

O Vaší správné dávce rozhodne lékař.

Během výkonu bude monitorováno Vaše dýchání, srdeční frekvence a krevní tlak a lékař v případě potřeby dávku upraví.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají přípravek Byfavo injekcí do žíly (krevního oběhu) před chirurgickým zákrokem a během něj. Před použitím se přípravek Byfavo smíchá se sterilním roztokem chloridu sodného. Můžete potřebovat několik léků, které Vás budou udržovat ve stavu spánku, bez bolesti, s dobrým dýcháním a stabilním krevním tlakem. Lékař rozhodne, které léky potřebujete.

Očekává se, že čas do zotavení po ukončení podávání přípravku trvá 12-15 minut.

Jestliže Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Byfavo

Jestliže Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Byfavo, můžete mít tyto příznaky:

- může Vám klesnout krevní tlak,
- Vaše srdeční činnost může zpomalit,
- Vaše dýchání může být pomalé a mělké.

Lékař bude vědět, jak postupovat.

Máte-li jakékoli otázky týkající se používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (*mohou postihnout více než 1 osobu z 10*)

- pomalá srdeční frekvence,
- nízký krevní tlak,
- nevolnost (pocit na zvracení),
- zvracení.

Časté (*mohou postihnout až 1 osobu z 10*)

- pocit rozrušení,
- bolest hlavy,
- závratě,
- neobvykle pomalé nebo mělké dýchání (a nízká hladina kyslíku v krvi)
- déletrvající ospalost nebo bezvědomí po operaci,
- zimnice.

Méně časté (*mohou postihnout až 1 osobu ze 100*)

- škytavka,
- neobvyklé postavení jazyka v ústech (výše, směrem k patru a více vzadu v ústech než obvykle),
- pocit chladu.

Není známo (*frekvenci nelze z dostupných údajů určit*)

- náhlá, závažná alergická reakce.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Byfavo uchovávat

Za uchovávání tohoto léčivého přípravku jsou odpovědní zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20-25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele (viz bod 6.3 souhrnu údajů o přípravku).

Pokud jsou pozorovány viditelné částice nebo změna zbarvení, přípravek nepoužívejte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Byfavo obsahuje

- Léčivou látkou je remimazolam. Jedna injekční lahvička obsahuje remimazolam-besilát, což odpovídá 50 mg remimazolamu. Jeden mililitr rekonstituovaného roztoku obsahuje 5 mg remimazolamu, který se před použitím dále naředí. Lékař rozhodne, jaké přesné množství je pro Vás vhodné.
- Dalšími složkami jsou:
 - dextran 40 pro injekci,
 - monohydrát laktózy,
 - kyselina chlorovodíková,
 - hydroxid sodný.

Viz bod 2 „Přípravek Byfavo obsahuje dextran 40 pro injekci“.

Jak přípravek Byfavo vypadá a co obsahuje toto balení

Byfavo je bílý až téměř bílý prášek pro koncentrát injekční/infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Velikosti balení

10 injekčních lahviček v balení

Držitel rozhodnutí o registraci

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Výrobce

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Byfavo 50 mg prášek pro koncentrát pro injekční/infuzní roztok

POUZE INTRAVENÓZNÍ PODÁNÍ

Před použitím je třeba přípravek rekonstituovat a dále naředit pomocí injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Před použitím si pozorně přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Remimazolam musí být podáván pouze v nemocnicích nebo adekvátně vybavených jednotkách denní péče zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi s anestezií.

Oběhové a respirační funkce musí být neustále monitorovány (např. EKG, pulzní oxymetrií) a vždy musí být okamžitě k dispozici vybavení k udržování průchodných dýchacích cest, umělé ventilaci a další resuscitaci.

Návod k použití

Obecná opatření

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Přípravek musí být rekonstituován a naředěn za aseptických podmínek. Po otevření se má obsah injekční lahvičky okamžitě použít (bod 6.3 souhrnu údajů o přípravku). Aby se při propíchnutí zátky nedostaly její části do injekční lahvičky, má být jehla vpíchnuta pod úhlem 45-60°, přičemž otvor v hrotu jehly směřuje nahoru (tj. směrem od zátky), tedy zkosenou stranou nahoru. Je třeba vyvinout malý tlak a úhel postupně zvětšovat během zasouvání jehly do injekční lahvičky. Jehla má být pod úhlem 90° v okamžiku, kdy zkosený hrot jehly prochází zátkou.

Návod k rekonstituci

Přípravek Byfavo je třeba rekonstituovat přidáním 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) a opatrným točením, dokud se prášek zcela nerozpustí.

Rekonstituovaný přípravek Byfavo je čirý a bezbarvý až světle žlutý. Pokud jsou pozorovány viditelné částice nebo změna zbarvení, musí být roztok zlikvidován.

Návod k ředění

Pro podání musí být rekonstituovaný roztok dále naředěn. Příslušný objem roztoku rekonstituovaného remimazolamu musí být odebrán z injekční lahvičky (lahviček) a přidán do injekční stříkačky nebo do infuzního vaku, které obsahují injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo dosaženo konečné koncentrace 1-2 mg/ml remimazolamu (tabulka 1).

Tabulka 1 Návod k ředění

Rekonstituovaný roztok	Konečná koncentrace 2 mg/ml	Konečná koncentrace 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstituováno s 10 ml)	Nařed'te 10 ml rekonstituovaného roztoku s 15 ml injekčního roztoku chloridu sodného (0,9 %)	Nařed'te 10 ml rekonstituovaného roztoku s 40 ml injekčního roztoku chloridu sodného (0,9 %)

Podávání s dalšími tekutinami

Při rekonstituci přípravku Byfavo a naředění k použití v chloridu sodném (0,9 %) dle popisu výše byla prokázána kompatibilita s těmito látkami:

intravenózní infuze glukózy o koncentraci 5 %,

infuzní roztok glukózy o koncentraci 20 % w/v,

infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 0,45 % w/v a glukózy o koncentraci 5 % w/v,

intravenózní infuze chloridu sodného o koncentraci 0,9 %,

Ringerův roztok (chlorid sodný 8,6 g/l, chlorid draselný 0,3 g/l, dihydrát chloridu vápenatého 0,33 g/l)

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen nebo podáván stejnou infuzní linkou s jinými léčivými přípravky s výjimkou tekutin, které jsou popsány v tomto bodu.

Inkompatibilita

Inkompatibility mezi přípravkem Byfavo a souběžně podávanými roztoky mohou vést ke srážení/zakalení, což může způsobit okluzi v místě cévního vstupu. Přípravek Byfavo je nekompatibilní s infuzním Ringerovým roztokem s laktátem (také známým jako roztok natrium-laktátu nebo Hartmannův roztok), Ringerovým roztokem s acetátem a Ringerovým roztokem s bikarbonátem a s dalšími alkalickými roztoky, protože při pH 4 nebo vyšším je rozpustnost přípravku nízká.

Po rekonstituci nesmí být tento léčivý přípravek mísen nebo podáván stejnou infuzní linkou s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v části „Podávání s dalšími tekutinami“.

Stabilita po otevření a rekonstituci před použitím

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.