

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Byfavo 20 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει βεσυλική ρεμιμαζολάμη που ισοδυναμεί με 20 mg ρεμιμαζολάμης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 2,5 mg ρεμιμαζολάμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 79,13 mg δεξτράνης 40 για ένεση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Λευκή προς υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεμιμαζολάμη ενδείκνυται για την παρεμβατική καταστολή ενηλίκων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ρεμιμαζολάμη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στην πρόκληση καταστολής. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αδιαλείπτως από επαγγελματία υγείας που δεν συμμετέχει στη διεξαγωγή της επέμβασης και του οποίου μοναδικό καθήκον είναι η παρακολούθηση του ασθενούς. Το προσωπικό αυτό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στην ανίχνευση και τη διαχείριση της απόφραξης αεραγωγών, του υποαερισμού και της άπνοιας, περιλαμβανομένης της διατήρησης της βατότητας της αναπνευστικής οδού, του υποστηρικτικού αερισμού και της καρδιαγγειακής ανάνηψης. Η αναπνευστική και καρδιακή λειτουργία του ασθενούς πρέπει να παρακολουθούνται διαρκώς. Φαρμακευτικά προϊόντα ανάνηψης και εξοπλισμός κατάλληλος για την ηλικία και τη διάπλαση τους ασθενούς πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα για την αποκατάσταση της βατότητας του αεραγωγού και τον αερισμό με αυτοδιατεινόμενο ασκό και μάσκα. Ένα φαρμακευτικό προϊόν αναστροφής βενζοδιαζεπίνης (φλουμαζενίλη) πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμο για χορήγηση.

Δοσολογία

Η δοσολογία της ρεμιμαζολάμης πρέπει να τιλοποιείται ατομικά στην αποτελεσματική δόση η οποία θα επιφέρει τα επιθυμητά επίπεδα καταστολής και θα ελαχιστοποιήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. Πίνακα 1). Πρόσθετες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν κατά περίπτωση για την πρόκληση ή διατήρηση του επιθυμητού επιπέδου καταστολής. Για την πλήρη αξιολόγηση της κατασταλτικής επίδρασης πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 2 λεπτά πριν από τη χορήγηση οιασδήποτε πρόσθετης

δόσης. Εάν 5 δόσεις ρεμιμαζολάμης σε διάστημα 15 λεπτών δεν επιφέρουν το επιθυμητό επίπεδο καταστολής, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης πρόσθετων ή διαφορετικών κατασταλτικών. Η ρεμιμαζολάμη σχετίζεται με ταχεία έναρξη και παρέλευση της καταστολής. Στις κλινικές δοκιμές, η μέγιστη καταστολή παρατηρήθηκε 3-3,5 λεπτά μετά την αρχική ένεση εφόδου (bolus) και οι ασθενείς ήταν πλήρως σε εγρήγορση 12-14 λεπτά μετά την τελευταία δόση ρεμιμαζολάμης.

Η συγχορήγηση οπιοειδών φαρμακευτικών προϊόντων είναι γνωστό ότι αυξάνει την κατασταλτική επίδραση της ρεμιμαζολάμης και καταστέλλει την αναπνευστική ανταπόκριση στη διέγερση με διοξείδιο του άνθρακα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 1: Κατευθυντήριες γραμμές δοσολογίας σε ενήλικες*

	Ενήλικες < 65 ετών	Ηλικιωμένοι ≥ 65 ετών ή/και ταξινόμηση ASA-PS# III-IV ή/και σωματικό βάρος <50 kg
Παρεμβατική καταστολή με οπιοειδή**	<p><u>Επαγωγή</u> Χορηγήστε οπιοειδή* Περιμένετε 1-2 λεπτά Αρχική δόση: Ένεση: 5 mg (2 mL) επί 1 λεπτό Περιμένετε 2 λεπτά</p> <p><u>Συντήρηση / τιτλοποίηση</u> Ένεση: 2,5 mg (1 mL) επί 15 δευτερόλεπτα</p> <p>Η μέγιστη συνολική χορηγηθείσα δόση στις κλινικές δοκιμές ήταν 33 mg.</p>	<p><u>Επαγωγή</u> Χορηγήστε οπιοειδή* Περιμένετε 1-2 λεπτά Αρχική δόση: Ένεση: 2,5- 5 mg (1- 2 mL) επί 1 λεπτό Περιμένετε 2 λεπτά</p> <p><u>Συντήρηση / τιτλοποίηση</u> Ένεση: 1,25- 2,5 mg (0,5- 1 mL) επί 15 δευτερόλεπτα</p> <p>Η μέγιστη συνολική χορηγηθείσα δόση στις κλινικές δοκιμές ήταν 17,5 mg.</p>
Παρεμβατική καταστολή χωρίς οπιοειδή	<p><u>Επαγωγή</u> Ένεση: 7 mg (2,8 mL) επί 1 λεπτό Περιμένετε 2 λεπτά</p> <p><u>Συντήρηση / τιτλοποίηση</u> Ένεση: 2,5 mg (1 mL) επί 15 δευτερόλεπτα</p> <p>Η μέγιστη συνολική χορηγηθείσα δόση στις κλινικές δοκιμές ήταν 33 mg.</p>	<p><u>Επαγωγή</u> Ένεση: 2,5- 5 mg (1- 2 mL) επί 1 λεπτό Περιμένετε 2 λεπτά</p> <p><u>Συντήρηση / τιτλοποίηση</u> Ένεση: 1,25- 2,5 mg (0,5- 1 mL) επί 15 δευτερόλεπτα</p> <p>Η μέγιστη συνολική χορηγηθείσα δόση στις κλινικές δοκιμές ήταν 17,5 mg.</p>

* Για χορήγηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα οπιοειδή, κατασταλτικά του ΚΝΣ, οινόπνευμα ή βενζοδιαζεπίνες, βλ. παράγραφο 4.4.

** π.χ. 50 μικρογραμμάρια φαιντανύλης ή κατάλληλα προσαρμοσμένη μειωμένη δόση για ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς. Για τις δόσεις φαιντανύλης που χορηγήθηκαν στις κλινικές δοκιμές βλ. παράγραφο 5.1.

Ταξινόμηση φυσικής κατάστασης σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ανασθησιολόγων (American Society of Anesthesiologists Physical Status)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς με φυσική κατάσταση κατάταξης III-IV σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ανασθησιολόγων (ASA-PS) και ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III-IV ενδέχεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις των κατασταλτικών. Πριν από τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης είναι ιδιαίτερα σημαντική η προσεκτική αξιολόγηση της γενικής κατάστασης των ασθενών ≥65 ετών ή/και με ταξινόμηση ASA-PS III-IV, ιδίως αυτών με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg), προκειμένου να ληφθεί η απόφαση για εξατομικευμένη προσαρμογή της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς οποιουδήποτε σταδίου νεφρικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [GFR] <15 mL/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ένζυμο μεταβολισμού της ρεμιμαζολάμης (καρβοξυλεστεράση-1 [CES-1]) εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και η κάθαρση της ρεμιμαζολάμης επηρεάζεται από το στάδιο της ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς με ήπια (βαθμολογία Child-Pugh 5 και 6) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 10 έως 15, δεδομένα από 3 μόνο άτομα στις κλινικές δοκιμές), οι κλινικές επιδράσεις ενδέχεται να είναι πιο έντονες και να διαρκούν περισσότερο σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, αλλά θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον χρόνο τιτλοποίησης των δόσεων, η δε ρεμιμαζολάμη πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά ώστε να επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα στον εκάστοτε ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεμιμαζολάμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 0 έως <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ρεμιμαζολάμη προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η ανασύσταση της ρεμιμαζολάμης πρέπει να γίνεται πριν από τη χρήση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, καθώς και για τη χορήγηση με άλλα υγρά, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες βενζοδιαζεπίνες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασταθής μυασθένεια gravis.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη χρήση της ρεμιμαζολάμης, περιλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής, της βραδυκαρδίας και της υπότασης. Η χορήγηση ρεμιμαζολάμης μπορεί να σχετίζεται με παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού (κατά 10-20 παλμούς ανά λεπτό) που εμφανίζεται 30 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση της δόσης (αντιστοιχεί στον χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης της ρεμιμαζολάμης) πριν υποχωρήσει 30 λεπτά περίπου μετά το τέλος της χορήγησης. Αυτή η αύξηση του καρδιακού ρυθμού συμπίπτει με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στη διόρθωση του διαστήματος QT του καρδιακού ρυθμού που θα μπορούσε να μεταφραστεί σε μικρή επιμήκυνση του διαστήματος QtcF τα πρώτα λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών), ασθενείς με αναπνευστική ή/και καρδιακή δυσλειτουργία ή ασθενείς με κακή γενική κατάσταση της υγείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση με οπιοειδή

Η ταυτόχρονη χρήση ρεμιμαζολάμης και οπιοειδών ενδέχεται να προκαλέσει βαθιά καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κόμα και θάνατο. Σε ασθενείς με μακροχρόνια χρήση οπιοειδών συνιστάται προσοχή. Δεν πρέπει να πιθανολογείται ότι οι εν λόγω επιδράσεις θα εξασθενίσουν (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη κατανάλωση οινοπνεύματος/χρήση κατασταλτικών του ΚΝΣ

Η ταυτόχρονη χρήση ρεμιμαζολάμης και οινοπνεύματος ή/και κατασταλτικών του ΚΝΣ πρέπει να αποφεύγεται. Η πρόσληψη οινοπνεύματος πρέπει να αποφεύγεται για 24 ώρες πριν από τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης. Μια τέτοια ταυτόχρονη χρήση ενέχει δυνητικό κίνδυνο αύξησης των κλινικών επιδράσεων της ρεμιμαζολάμης, όπως σοβαρή καταστολή ή κλινικά σημαντική αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρόνια χρήση κατασταλτικών του ΚΝΣ

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη (π.χ. για την αϋπνία ή διαταραχές άγχους) ενδέχεται να εμφανίσουν ανθεκτικότητα στις κατασταλτικές επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερη αθροιστική δόση ρεμιμαζολάμης για την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου καταστολής. Συνιστάται να τηρείτε το δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης που αναφέρεται στην παράγραφο 4.2 και να τιτλοποιείτε προς τα επάνω με βάση την ανταπόκριση του ασθενούς στην καταστολή, έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό βάθος της καταστολής (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση

Η ρεμιμαζολάμη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη χορήγηση καταστολής οι οποίοι δεν συμμετέχουν στην επέμβαση, σε πλήρως εξοπλισμένο περιβάλλον για την παρακολούθηση και υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας. Το προσωπικό που χορηγεί το φάρμακο πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένο στην αναγνώριση και διαχείριση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένης της αναπνευστικής και καρδιακής ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια και μετά την επέμβαση για ενδείξεις και συμπτώματα αναπνευστικής καταστολής και καταστολής. Ο ιατρός πρέπει επίσης να γνωρίζει τον συνήθη χρόνο που απαιτείται για την ανάρρωση των ασθενών από τις επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης και των συγχορηγούμενων οπιοειδών που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1), αν και οι χρόνοι αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανάλογα με τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου ο επαγγελματίας υγείας κρίνει ότι έχουν αναρρώσει επαρκώς.

Αμνησία

Η ρεμιμαζολάμη μπορεί να προκαλέσει πρόδρομη αμνησία. Η αμνησία, εφόσον παραταθεί, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, για τους οποίους έχει προγραμματισθεί εξιτήριο μετά την επέμβαση. Μετά τη λήψη ρεμιμαζολάμης οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται από τον ιατρό τους, το δε εξιτήριο από το νοσοκομείο ή το ιατρείο πρέπει να δίδεται μόνο μετά από τις κατάλληλες οδηγίες και υποστήριξη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι κλινικές επιδράσεις ενδέχεται να είναι μεγαλύτερης έντασης και διάρκειας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω μειωμένης κάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2). Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στον χρόνο της τιτλοποίησης των δόσεων (βλ. παράγραφο 4.2). Οι εν λόγω ασθενείς ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητοι σε αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυασθένεια gravis

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης σε ασθενή με μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατάχρηση του φαρμάκου και σωματική εξάρτηση

Η ρεμιμαζολάμη χαρακτηρίζεται από πιθανότητα κατάχρησης και πρόκλησης εξάρτησης, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση ή τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης στις περιπτώσεις ανησυχίας για αυξημένο κίνδυνο εσφαλμένης χρήσης ή κατάχρησης.

Έκδοχα

Δεξτράνη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 79,13 mg δεξτράνης 40 για ένεση σε κάθε φιαλίδιο. Η δεξτράνη μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η ρεμιμαζολάμη μεταβολίζεται από το ένζυμο CES, τύπος 1A. Δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων *in vivo*. Τα δεδομένα *in vitro* συνοψίζονται στην παράγραφο 5.2.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Έντονη καταστολή με κατασταλτικά του ΚΝΣ και οπιοειδή

Η συγχορήγηση ρεμιμαζολάμης με οπιοειδή και κατασταλτικά του ΚΝΣ, περιλαμβανομένου του οιοπνεύματος, είναι πιθανόν να προκαλέσει έντονη καταστολή και καρδιοαναπνευστική καταστολή. Παραδείγματα αυτών είναι τα οπιούχα παράγωγα (που χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά, αντιβηχικά ή θεραπείες υποκατάστασης), αντιψυχωσικά, λοιπές βενζοδιαζεπίνες (που χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά ή υπνωτικά), βαρβιτουρικά, προποφόλη, κεταμίνη, ετομιδάτη, ηρεμιστικά αντικαταθλιπτικά, μη νέας γενιάς αντισταμινικά H1, και αντιπερτασικά φάρμακα κεντρικής δράσης.

Η ταυτόχρονη χρήση ρεμιμαζολάμης με οπιοειδή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα βαθιά καταστολή και αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστική καταστολή και βαθιά καταστολή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η πρόσληψη οιοπνεύματος πρέπει να αποφεύγεται 24 ώρες πριν από τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης, καθώς ενδέχεται να ενισχύσει σημαντικά την κατασταλτική επίδραση της ρεμιμαζολάμης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση ρεμιμαζολάμης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Byfavo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεμιμαζολάμη και ο κύριος μεταβολίτης της (CNS7054) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ρεμιμαζολάμης και του CNS7054 στο γάλα (για περισσότερες λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, η χορήγηση ρεμιμαζολάμης σε θηλάζουσες μητέρες πρέπει να αποφεύγεται. Εάν υπάρχει ανάγκη χορήγησης ρεμιμαζολάμης, θα πρέπει να συνιστάται διακοπή του θηλασμού για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ρεμιμαζολάμης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο ζευγάρισμα ή στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με ρεμιμαζολάμη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ρεμιμαζολάμη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πριν από τη λήψη ρεμιμαζολάμης, ο ασθενής πρέπει να προειδοποιείται να μην οδηγεί όχημα ή να χειρίζεται μηχανήματα έως ότου αναρρώσει πλήρως. Ο ιατρός θα αποφασίσει πότε μπορεί ο ασθενής να επιστρέψει στο σπίτι του ή στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητές του, με βάση τα δεδομένα ανάρρωσης από τις βασικές κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν κατάλληλες συμβουλές και υποστήριξη για μετά το εξιτήριο, πριν επιστρέψουν στο σπίτι τους (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια ρεμιμαζολάμη είναι υπόταση (37,2%), αναπνευστική καταστολή (13,1%) και βραδυκαρδία (6,8%). Για τη διαχείριση της εμφάνισης των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικά περιβάλλοντα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις ασφαλείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συνδεόμενες με την ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές γενικής αναισθησίας αναφέρονται σε μορφή πίνακα ακολούθως, στον πίνακα 1 βάσει της κατηγορίας οργανικού συστήματος και της συχνότητας εμφάνισης σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Μη γνωστές	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη Υπνηλία
Καρδιακές διαταραχές Συχνές	Βραδυκαρδία ^{1*}
Αγγειακές διαταραχές Πολύ συχνές	Υπόταση ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές Όχι συχνές	Αναπνευστική καταστολή ^{3*} Λόξιγκας
Διαταραχές του γαστρεντερικού Συχνές Συχνές	Ναυτία Έμετος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Όχι συχνές Όχι συχνές	Ρίγη Αίσθημα κρύου

¹ Η βραδυκαρδία καλύπτει τα ακόλουθα προσδιορισθέντα συμβάντα: βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία και μειωμένος καρδιακός ρυθμός.

² Η υπόταση καλύπτει τα ακόλουθα προσδιορισθέντα συμβάντα: υπόταση, διαστολική υπόταση, χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση και χαμηλή διαστολική αρτηριακή πίεση.

³ Η αναπνευστική καταστολή καλύπτει τα ακόλουθα προσδιορισθέντα συμβάντα: υποξία, μειωμένος αναπνευστικός ρυθμός, αναπνευστική οξέωση, βραδύπνοια, δύσπνοια, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου, μη φυσιολογικός αναπνευστικός συριγμός, υπόπνοια, αναπνευστική καταστολή και αναπνευστική δυσχέρεια.

* Βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες υπότασης, αναπνευστικής καταστολής και βραδυκαρδίας αντιπροσωπεύουν ιατρικές έννοιες που περικλείουν μια ομάδα συμβάντων (αναφέρονται στις υποσημειώσεις 1-3 του πίνακα 2). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 1% των ασθενών που έλαβαν ρεμιμαζολάμη παρουσιάζεται στον Πίνακα 3 ακολούθως ανά βαθμό σοβαρότητας:

Πίνακας 3: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια Όρος αναφερθέντος συμβάντος	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Βραδυκαρδία			
Βραδυκαρδία	6,0%	0,1%	0,4%
Υπόταση			
Υπόταση	30,1%	1,1 %	0,1%
Διαστολική υπόταση	8,7%	0	0
Αναπνευστική καταστολή			
Υποξία	8,0%	0,9%	0,3%
Μειωμένος αναπνευστικός ρυθμός	1,5 %	0,4%	0

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ή/και ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III-IV

Σε ελεγχόμενες δοκιμές παρεμβατικής καταστολής, ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών παρουσίασαν, σε σύγκριση με ασθενείς κάτω των 65 ετών, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβάντων κατηγοριοποιημένων υπό τον γενικό όρο «υπόταση» (47,0% έναντι 33,3%) και «αναπνευστική καταστολή» (22,8% έναντι 9,0%). Επίσης, ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III-IV παρουσίασαν, σε σύγκριση με ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS I-II, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπότασης (43,6% έναντι 35,6%) και αναπνευστικής καταστολής (17,6% έναντι 11,8%). Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και υψηλότερης ταξινόμησης ASA-PS δεν συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα βραδυκαρδίας. Βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 4.4.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Αναπνευστική καταστολή (υποξία/μειωμένος κορεσμός οξυγόνου) αναφέρθηκε σε 2 από τα 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και σε 1 από τα 3 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που μετείχαν σε μια δοκιμή ειδικά για την αξιολόγηση της ρεμιμαζολάμης στην ηπατική δυσλειτουργία. Βλ. επίσης παράγραφο 4.2.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας ρεμιμαζολάμης αναμένεται να περιλαμβάνουν επέκταση της φαρμακολογικής της δράσης, ενώ ενδέχεται να εμφανίζονται με μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες ενδείξεις και συμπτώματα: ζάλη, σύγχυση, υπνηλία, θολή όραση ή νυσταγμός, ταραχή, αδυναμία, υπόταση, βραδυκαρδία, αναπνευστική καταστολή και κόμα.

Διαχείριση υπερδοσολογίας

Οι ζωτικές ενδείξεις του ασθενούς πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, μεταξύ των οποίων διασφάλιση των αεραγωγών των πνευμόνων, διασφάλιση επαρκούς αερισμού και διάνοιξη επαρκούς ενδοφλέβιας πρόσβασης. Ειδικότερα, οι ασθενείς ενδέχεται να χρήζουν συμπτωματικής θεραπείας για τις καρδιοαναπνευστικές επιδράσεις ή για τις επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η φλουμαζεσίλη, ένας ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης, ενδείκνυται για την πλήρη ή μερική αναστροφή της κατασταλτικής επίδρασης των βενζοδιαζεπινών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις γνωστής ή πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας με ρεμιμαζολάμη.

Η φλουμαζεσίλη προορίζεται για χρήση ως επικουρικός παράγοντας για την ορθή διαχείριση της υπερδοσολογίας βενζοδιαζεπινών και όχι ως υποκατάστατο. Η φλουμαζεσίλη θα αναστρέψει μόνο τις επιδράσεις που προκαλούνται από τις βενζοδιαζεπίνες αλλά δεν θα αναστρέψει τις επιδράσεις άλλων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, π.χ. αυτές των οπιοειδών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φλουμαζεσίλη πρέπει να παρακολουθούνται για επανακαταστολή, αναπνευστική καταστολή, και λοιπές υπολειμματικές επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών για εύλογο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, καθώς η ημίσεια ζωή αποβολής της φλουμαζεσίλης είναι περίπου ίδια με αυτήν της ρεμιμαζολάμης, ο κίνδυνος επανακαταστολής μετά τη χορήγηση φλουμαζεσίλης είναι μικρός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, υπνωτικά και κατασταλτικά, κωδικός ATC: N05CD14.

Μηχανισμός δράσης

Η ρεμιμαζολάμη είναι βενζοδιαζεπίνη με εξαιρετικά βραχεία κατασταλτική δράση. Οι επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης στο ΚΝΣ εξαρτώνται από τη δόση που χορηγείται ενδοφλέβια και την παρουσία ή απουσία λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων. Η ρεμιμαζολάμη δεσμεύεται στα σημεία δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος τύπου A [GABA_A] με υψηλή συγγένεια, ενώ ο μεταβολίτης της, το καρβοξυλικό οξύ (CNS7054), έχει περίπου 300 φορές μικρότερη συγγένεια με τους εν λόγω υποδοχείς. Η ρεμιμαζολάμη δεν παρουσιάζει σαφή επιλεκτικότητα μεταξύ των υποτύπων του υποδοχέα GABA_A.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κύρια φαρμακοδυναμική επίδραση της ρεμιμαζολάμης είναι η καταστολή. Η καταστολή παρατηρείται με τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων εφόδου 0,05 έως 0,075 mg/kg σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, με την έναρξη να παρατηρείται 1 έως 2 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Η επαγωγή ήπιας έως μέτριας καταστολής σχετίζεται με επίπεδα στο πλάσμα της τάξης του 0,2 mg/ml περίπου. Απώλεια συνείδησης παρατηρείται σε δόσεις 0,1 mg/kg (ηλικιωμένοι) ή 0,2 mg/kg (υγιείς νεαροί ενήλικες) και σχετίζεται με συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τάξης του 0,65 mg/ml περίπου. Το βάθος, η διάρκεια και η ανάνηψη από την καταστολή εξαρτώνται από τη δόση. Ο χρόνος για την πλήρη επαναφορά σε κατάσταση εγρήγορσης ήταν 10 λεπτά για τη δόση 0,075 mg/kg ρεμιμαζολάμης.

Η ρεμιμαζολάμη μπορεί να προκαλέσει πρόδρομη αμνησία μετά τη χορήγηση, η οποία εμποδίζει τους ασθενείς να θυμηθούν συμβάντα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Τα δεδομένα από το ερωτηματολόγιο Brice 743 ασθενών που έλαβαν ρεμιμαζολάμη, οι οποίοι αξιολογήθηκαν 10 λεπτά μετά την πλήρη εγρήγοσή τους και μία ημέρα μετά την επέμβαση, δείχνουν ότι το 76% δεν είχαν καμία ανάμνηση από την επέμβαση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ρεμιμαζολάμης βασίστηκε σε δύο βασικές μελέτες, την CNS7056-006 και την CNS7056-008, με τη συμμετοχή ενηλίκων ασθενών (ηλικίας 18 έως 95 ετών) με ταξινόμηση ASA-PS I-III οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένες επεμβάσεις κολοноσκόπησης ή βρογχοσκόπησης, αντίστοιχα. Η βάση δεδομένων ασφάλειας της ρεμιμαζολάμης περιέχει επιπλέον μια ειδική δοκιμή ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III/IV, την CNS7056-015.

Οι μελέτες CNS7056-006 και CNS7056-008 είναι δύο διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ενεργά ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε κολοноσκόπηση ή βρογχοσκόπηση, αντίστοιχα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φαιντανύλη για αναλγησία πριν και κατά τη διάρκεια της επέμβασης (50 ή 75 μg ή μειωμένη δόση για τους ηλικιωμένους/εξασθενημένους ασθενείς και συμπληρωματικές δόσεις των 25 μg με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 5 λεπτών, κατά περίπτωση, οι οποίες όμως δεν υπερέβησαν συνολικά τα 200 μg). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη ρεμιμαζολάμη, τη μιδαζολάμη σε δόσεις ανάλογα με το κατά τόπους ισχύον δοσολογικό σχήμα στις ΗΠΑ, ή σε εικονικό φάρμακο με θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη σε δόσεις που καθορίστηκαν κατά τη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή. Οι ομάδες ρεμιμαζολάμης και εικονικού φαρμάκου ήταν διπλά τυφλές, ενώ το σκέλος μιδαζολάμης ήταν ανοιχτό λόγω των διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων της μιδαζολάμης. Μετά την προθεραπευτική χορήγηση φαιντανύλης για τη διασφάλιση της αναλγησίας, οι ασθενείς έλαβαν αρχική δόση 5,0 mg (2 mL) ρεμιμαζολάμης ή αντίστοιχη εικονικού φαρμάκου επί 1 λεπτό ή 1,75 mg μιδαζολάμης επί 2 λεπτά (ή 1,0 mg μιδαζολάμης για τους ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών ή τους

εξασθενημένους ή χρόνια πάσχοντες). Για τα σκέλη ρεμιμαζολάμης και εικονικού φαρμάκου, επιτράπηκε η χορήγηση συμπληρωματικών δόσεων 2,5 mg (1 mL) με τη μεσολάβηση τουλάχιστον 2 λεπτών, έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο καταστολής και ανάλογα με τις ανάγκες για τη διατήρηση της καταστολής. Σε ό,τι αφορά τη μιδαζολάμη, χορηγήθηκαν συμπληρωματικές δόσεις 1,0 mg επί 2 λεπτά με τη μεσολάβηση 2 λεπτών μεταξύ των δόσεων (ή 0,5 mg για τους ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών ή τους εξασθενημένους ή χρόνια πάσχοντες) για την επίτευξη και διατήρηση επαρκούς καταστολής.

Ο αριθμός των συμπληρωματικών δόσεων και των συνολικών δόσεων ρεμιμαζολάμης, θεραπείας διάσωσης με μιδαζολάμη και φαιτανύλης που χορηγήθηκαν αναφέρονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αριθμός συμπληρωματικών δόσεων και συνολικών δόσεων ρεμιμαζολάμης, θεραπείας διάσωσης με μιδαζολάμη και φαιτανύλης σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 με ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης (δεδομένα ασφαλείας)

Παράμετρος (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ρεμιμαζολάμη (N=296)	Μιδαζολάμη (N=102)	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (N=60)	Ρεμιμαζολάμη (N=303)	Μιδαζολάμη (N=69)	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (N=59)
Αριθμός επαναλαμβανόμενων δόσεων του υπό μελέτη φαρμάκου	2,2 \pm 1,6	3,0 \pm 1,1	5,1 \pm 0,5	2,6 \pm 2,0	2,8 \pm 1,6	4,1 \pm 0,8
Συνολικός αριθμός δόσεων του υπό μελέτη φαρμάκου [mg]	10,5 \pm 4,0	3,9 \pm 1,4	0	11,5 \pm 5,1	3,2 \pm 1,5	0
Συνολικός αριθμός δόσεων της θεραπείας διάσωσης με μιδαζολάμη [mg]	0,3 \pm 2,1	3,2 \pm 4,0	6,8 \pm 4,2	1,3 \pm 3,5	2,6 \pm 3,0	5,9 \pm 3,7
Συνολικός αριθμός δόσεων φαιτανύλης [μ g]	88,9 \pm 21,7	106,9 \pm 32,7	121,3 \pm 34,4	81,9 \pm 54,3	107,0 \pm 60,6	119,9 \pm 80

Τα δεδομένα ασφαλείας περιλαμβάνουν στοιχεία από όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν οποιαδήποτε ποσότητα του υπό μελέτη φαρμάκου.

Ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε η επιτυχία της επέμβασης, συγκεκριμένα η εκπλήρωση όλων των ακόλουθων:

- Ολοκλήρωση της επέμβασης κολονοσκόπησης/βρογχοσκόπησης ΚΑΙ
- Μη απαίτηση χορήγησης θεραπείας διάσωσης με κατασταλτικά ΚΑΙ
- Μη απαίτηση περισσότερων από 5 δόσεων της υπό μελέτη φαρμακευτικής αγωγής εντός οποιουδήποτε παραθύρου 15 λεπτών (για τη μιδαζολάμη: δεν απαιτήθηκαν περισσότερες από 3 δόσεις εντός οποιουδήποτε παραθύρου 12 λεπτών).

Στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας παρατηρήθηκαν για τη ρεμιμαζολάμη έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$, Πίνακας 5 και Πίνακας 6). Οι συγκρίσεις μεταξύ της ρεμιμαζολάμης και της μιδαζολάμης είναι περιγραφικές, ενώ δεν διενεργήθηκαν δοκιμές σημαντικότητας. Στην ειδική δοκιμή ασφάλειας και αποτελεσματικότητας CNS7056-015, η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III/IV, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα, με το ποσοστό επιτυχίας της επέμβασης να ανέρχεται σε 27/32 (84,4%) για τη ρεμιμαζολάμη και 0% για το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 5: Ποσοστό επιτυχίας της επέμβασης στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 με ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης για επεμβάσεις διάρκειας <30 λεπτών (δεδομένα προς θεραπεία πληθυσμού)

Δοκιμή	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ρεμιμαζολάμη (N=297)	Μιδαζολάμη (N=100)	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (N=58)	Ρεμιμαζολάμη (N=280)	Μιδαζολάμη (N=69)	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (N=58)
Σκέλος θεραπείας						
Επιτυχία επέμβασης [N (%)]	272 (91,6%)	26 (26,0%)	1 (1,7%)	232 (82,9%)	22 (31,9%)	2 (3,5%)
Αποτυχία επέμβασης [N (%)]	25 (8,4%)	74 (74,0%)	57 (98,3%)	48 (17,1%)	47 (68,1%)	56 (96,6%)
Χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή διάσωσης με κατασταλτικά [N]	9	63	55	38	37	53
Υπερβολικός αριθμός δόσεων εντός χρονικού διαστήματος [N]	17	55	42	10	10	10
Μη ολοκληρωθείσα επέμβαση [N]	7	2	1	9	5	3

Η ανάλυση του προς θεραπεία πληθυσμού περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

Πίνακας 6: Ποσοστό επιτυχίας της επέμβασης στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 με ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης για επεμβάσεις διάρκειας ≥30 λεπτών (δεδομένα προς θεραπεία πληθυσμού)

Δοκιμή	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ρεμιμαζολάμη (N=1)	Μιδαζολάμη (N=3)	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (N=2)	Ρεμιμαζολάμη (N=30)	Μιδαζολάμη (N=4)	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (N=5)
Σκέλος θεραπείας						
Επιτυχία επέμβασης [N (%)]	0	0	0	18 (60,0%)	2 (50,0%)	1 (20,0%)
Αποτυχία επέμβασης [N (%)]	1 (100%)	3 (100,0%)	2 (100%)	12 (40,0%)	2 (50,0%)	4 (80,0%)
Χορηγηθείσα φαρμακευτική αγωγή διάσωσης με κατασταλτικά [N]	1	3	2	11	2	4
Υπερβολικός αριθμός δόσεων εντός χρονικού διαστήματος [N]	1	1	2	4	0	0
Μη ολοκληρωθείσα επέμβαση [N]	0	0	0	0	0	0

Η ανάλυση του προς θεραπεία πληθυσμού περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

Το προφίλ έναρξης της δράσης και ανάνηψης από τη δράση της ρεμιμαζολάμης χαρακτηρίστηκε βάσει δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, όπως το χρονικό διάστημα επέλευσης του συμβάντος, τα οποία αξιολογήθηκαν στις δοκιμές φάσης 3 των δύο μελετών CNS7056-006 και CNS7056-008. Το χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη της επέμβασης ήταν συντομότερο ($p < 0,01$) στην ομάδα ρεμιμαζολάμης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη) (Πίνακας 7). Ο χρόνος ανάνηψης παρουσιάζεται ανάλογα με τη διάρκεια της επέμβασης (Πίνακες 8 και 9).

Πίνακας 7: Χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη της επέμβασης σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 με ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης (προς θεραπεία πληθυσμός)

Δοκιμή	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Ρεμιμαζολάμη	Μιδαζολάμη	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη)	Ρεμιμαζολάμη	Μιδαζολάμη	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη)
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	296	102	60	300	68	60
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Η ανάλυση του προς θεραπεία πληθυσμού περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

Πίνακας 8: Χρόνος ανάνηψης στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 με ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης για επεμβάσεις διάρκειας < 30 λεπτών (δεδομένα προς θεραπεία πληθυσμού)

Δοκιμή	CNS7056-006			CNS7056-008		
Σκέλος θεραπείας	Ρεμιμαζολάμη	Μιδαζολάμη	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη)	Ρεμιμαζολάμη	Μιδαζολάμη	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη)
Χρόνος έως την πλήρη εγρήγορηση ¹ από την τελευταία δόση (λεπτά)						
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	284	97	57	268	63	54
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Χρόνος μέχρι το εξιτήριο ² από την τελευταία δόση (λεπτά)						
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	294	98	58	260	62	53
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Χρόνος επιστροφής στην κανονικότητα ³ από την τελευταία δόση (ώρες)						
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	292	95	54	230	56	46
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Σημείωση¹: Ως πλήρης εγρήγορηση ορίζεται η πρώτη από τρεις διαδοχικές μετρήσεις από τις 5 συνολικά με βάση την κλίμακα MOAA/S μετά την ώρα έναρξης της τελευταίας δόσης του υπό μελέτη φαρμάκου ή του φαρμάκου διάσωσης.

Σημείωση²: Η ετοιμότητα για το εξιτήριο καθορίστηκε με βάση δοκιμή βάδισης.

Σημείωση³: Η ημερομηνία και ο χρόνος «επιστροφής στην κανονικότητα» κατά την υποκειμενική άποψη του ασθενούς καταγράφηκε μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας από τους νοσηλευτές της μελέτης την ημέρα 4 (+3/-1 ημέρες) μετά την επέμβαση.

Η ανάλυση του προς θεραπεία πληθυσμού περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

Πίνακας 9: Χρόνος ανάνηψης στις κλινικές δοκιμές φάσης 3 με ενδοφλέβια ρεμιμαζολάμη για επεμβάσεις ≥ 30 λεπτών (δεδομένα πληθυσμού προς θεραπεία)

Δοκιμή	CNS7056-006			CNS7056-008		
Σκέλος θεραπείας	Ρεμιμαζολάμη	Μιδαζολάμη	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη)	Ρεμιμαζολάμη	Μιδαζολάμη	Εικονικό φάρμακο (θεραπεία διάσωσης με μιδαζολάμη)
Χρόνος έως την πλήρη εγρήγορση ¹ από την τελευταία δόση (λεπτά)						
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	1	3	2	30	4	5
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	6,0 (Δ/Ε)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Χρόνος μέχρι το εξιτήριο ² από την τελευταία δόση (λεπτά)						
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	1	3	2	29	4	5
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	58,0 (Δ/Ε)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Χρόνος επιστροφής στην κανονικότητα ³ από την τελευταία δόση (ώρες)						
Αριθμός ασθενών στην ανάλυση	1	3	2	19	4	3
Διάμεση τιμή (ΔΕ 95%)	3,3 (Δ/Ε)	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)
Ελάχιστο, μέγιστο	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Σημείωση¹: Ως πλήρης εγρήγορση ορίζεται η πρώτη από τρεις διαδοχικές μετρήσεις από τις 5 συνολικά με βάση την κλίμακα MOAA/S μετά την ώρα έναρξης της τελευταίας δόσης του υπό μελέτη φαρμάκου ή του φαρμάκου διάσωσης.

Σημείωση²: Η ετοιμότητα για το εξιτήριο καθορίστηκε με βάση δοκιμή βάδισης.

Σημείωση³: Η ημερομηνία και ο χρόνος «επιστροφής στην κανονικότητα» κατά την υποκειμενική άποψη του ασθενούς καταγράφηκε μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας από τους νοσηλευτές της μελέτης την ημέρα 4 (+3/-1 ημέρες) μετά την επέμβαση.

Η ανάλυση του προς θεραπεία πληθυσμού περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.

Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Κλινική ασφάλεια

Σε επεμβάσεις διάρκειας μικρότερης των 30 λεπτών, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων στη θεραπεία ήταν 80,9%, 90,8% και 82,3% στις ομάδες ρεμιμαζολάμης, μιδαζολάμης και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Σε επεμβάσεις διάρκειας 30 λεπτών ή μεγαλύτερης διάρκειας, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλόμενων στη θεραπεία ήταν 87,1% στην ομάδα ρεμιμαζολάμης και 100% σε αμφότερες τις ομάδες μιδαζολάμης και εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Βυζανο σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την κατάσταση καταστολής (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεμιμαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως.

Κατανομή

Η ρεμιμαζολάμη έχει μέσο χρόνο ημιζωής κατανομής ($t_{1/2\alpha}$) από 0,5 έως 2 λεπτά. Ο όγκος κατανομής της (V_z) είναι 0,9 L/kg. Η ρεμιμαζολάμη και ο κύριος μεταβολίτης της (CNS7054) επιδεικνύουν μέτρια (~90%) δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στην αλβουμίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η ρεμιμαζολάμη είναι φάρμακο εστερικής μορφής το οποίο μεταβολίζεται ταχέως στον φαρμακολογικά ανενεργό μεταβολίτη του, το καρβοξυλικό οξύ (CNS7054), μέσω του ενζύμου CES-1 που εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ.

Η κύρια οδός μεταβολισμού της ρεμιμαζολάμης είναι μέσω της μετατροπής της σε CNS7054, το οποίο στη συνέχεια μεταβολίζεται περαιτέρω σε μικρό βαθμό με υδροξυλίωση και γλυκουρονιδίωση. Η μετατροπή σε CNS7054 γίνεται μέσω των ηπατικών καρβοξυλεστερασών (κυρίως τύπου 1A), χωρίς σημαντική συμβολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

Από μελέτες *in vitro* δεν προέκυψε κανένα αποδεικτικό στοιχείο σχετικά με την αναστολή των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 και CYP2C8 του κυτοχρώματος P450 από τη ρεμιμαζολάμη ή τον μεταβολίτη αυτής CNS7054. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, 1A, 2B6 και 3A4. Μελέτες *in vitro* δεν έδειξαν κλινικώς σημαντική επίδραση των αναστολέων και των υποστρωμάτων του ενζύμου CES στον μεταβολισμό της ρεμιμαζολάμης. Η ρεμιμαζολάμη δεν αποτέλεσε υπόστρωμα ανθρώπινων μεταφορέων φαρμάκων (OATP1B1, OATP1B3, BCRP, και MDR1 (=P-γλυκοπρωτεΐνη)). Το ίδιο ισχύει και για τον μεταβολίτη CNS7054, που ελέγχθηκε για MRP2-4. Αντίθετα, ο CNS7054 βρέθηκε ότι αποτελεί υπόστρωμα για το MDR1 και το BCRP. Με τη ρεμιμαζολάμη ή τον μεταβολίτη αυτής CNS7054 δεν παρατηρήθηκε καμία αναστολή ανθρώπινων μεταφορέων φαρμάκων, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP, ή MDR1.

Αποβολή

Η ρεμιμαζολάμη έχει μέσο χρόνο ημιζωής αποβολής ($t_{1/2\beta}$) από 7 έως 11 λεπτά. Η κάθαρσή της είναι υψηλή (68 ± 12 L/h) και δεν σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Σε υγιή άτομα τουλάχιστον το 80% της δόσης ρεμιμαζολάμης απεκκρίνεται μέσω των ούρων ως μεταβολίτης CNS7054 εντός 24 ωρών. Στα ούρα ανιχνεύονται μόνο ίχνη (<0,1%) αμετάβλητης ρεμιμαζολάμης.

Γραμμικότητα

Σε εύρος δόσεων 0,01-0,5 mg/kg, η δόση ρεμιμαζολάμης έναντι της μέγιστης συγκέντρωσης ρεμιμαζολάμης στο πλάσμα (C_{max}) και της συνολικής έκθεσης ($AUC_{0-\infty}$) υποδηλώνουν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση σε εθελοντές-ανθρώπους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ρεμιμαζολάμης που χορηγείται για παρεμβατική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ρεμιμαζολάμης δεν παρουσιάζει μεταβολές σε ασθενείς με ήπια έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο που δεν χρήζουν αιμοδιύλισης (περιλαμβανομένων των ασθενών με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [GFR] <15 mL/min) (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση και, κατά συνέπεια, την παρατεταμένη ανάνηψη από την καταστολή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μεμονωμένης και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν όμως σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν με έγχυση δόσεις σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική:

Πρωτοπαθείς αλλοιώσεις λόγω μηχανικού ερεθισμού του τοιχώματος του αγγείου κατά τη χορήγηση ένεσης μπορούν να επιδεινωθούν με συγκεντρώσεις ρεμιμαζολάμης πάνω από 1 έως 2 mg/mL (έγχυση) ή πάνω από 5 mg/mL κατά τη χορήγηση δόσης εφόδου.

Αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν με τη μέγιστη ανεκτή δόση δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα και σε παραμέτρους της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια, ακόμη και με τις υψηλότερες δόσεις, οι οποίες προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, παρατηρήθηκαν μόνο οριακές επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας (μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πρόωρης αποβολής και πλήρους απορρόφησης του εμβρύου). Η ρεμιμαζολάμη και ο κύριος μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα αρουραίων και κουνελιών. Ο ανενεργός κύριος μεταβολίτης CNS7054 ανιχνεύθηκε στο πλάσμα θηλαζόντων κουνελιών. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν η ρεμιμαζολάμη μεταφέρεται στα θηλάζοντα νεογνά μέσω του γάλακτος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δεξτράνη 40 για ένεση
Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ασυμβατότητες ανάμεσα στο Byfano και συγχορηγούμενα διαλύματα μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα καθίζηση/θολότητα που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη της περιοχής αγγειακής πρόσβασης. Το Byfano δεν είναι συμβατό με το γαλακτικό διάλυμα του Ringer (γνωστό και ως σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου ή διάλυμα Hartmann), το οξικό διάλυμα Ringer και το διττανθρακικό διάλυμα Ringer για έγχυση και άλλα αλκαλικά διαλύματα, δεδομένου ότι η διαλυτότητα του προϊόντος είναι χαμηλή σε pH 4 ή υψηλότερο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να συγχορηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχτεί

4 χρόνια

Σταθερότητα μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 20 έως 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός και εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης του προϊόντος αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και σφράγισμα (αλουμινίου) με μπλε αποσπώμενο κάλυμμα από πολυπροπυλένιο.

Μέγεθος συσκευασίας: Συσκευασία 10 φιαλιδίων

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης

Η ανασύσταση του Byfano πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες πριν από τη χορήγηση. Η ανασύσταση του Byfano πρέπει να πραγματοποιείται με την προσθήκη 8,2 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο, χωρίς ορατά σωματίδια και περιέχει 2,5 mg/mL ρεμιμαζολάμης. Το διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται εάν διαπιστωθεί η ύπαρξη σωματιδίων ή αποχρωματισμού. Το Byfano προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μετά το άνοιγμα, το περιεχόμενο του φιαλιδίου πρέπει κατά κανόνα να χρησιμοποιείται αμέσως (βλ. παράγραφο 6.3). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 4.2.

Χορήγηση με άλλα υγρά

Μετά την ανασύσταση του Byfano με διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9 %), έχει αποδειχθεί συμβατότητα με:

Διάλυμα γλυκόζης 5% κατ' όγκο για ενδοφλέβια έγχυση

Διάλυμα γλυκόζης 20% κατ' όγκο για έγχυση

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% κατ' όγκο και διάλυμα γλυκόζης 5% κατ' όγκο για έγχυση

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% κατ' όγκο για ενδοφλέβια έγχυση

Διάλυμα Ringers (χλωριούχο νάτριο 8,6 g/L, χλωριούχο κάλιο 0,3 g/L, διϋδρικό χλωριούχο ασβέστιο 0,33 g/L)

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία
Τηλ.: +800 4453 4453
E-mail: info@paion.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1505/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Byfavo 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει βεσυλική ρεμιμαζολάμη που ισοδυναμεί με 50 mg ρεμιμαζολάμης.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 5 mg ρεμιμαζολάμης. Απαιτείται αραιώση για να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 1-2 mg/mL.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 198 mg δεξτράνης 40 για ένεση.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για ένεση/έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα).

Λευκή προς υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ρεμιμαζολάμη των 50 mg ενδείκνυται σε ενήλικες για ενδοφλέβια χορήγηση και διατήρηση γενικής αναισθησίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ρεμιμαζολάμη πρέπει να δίνεται σε νοσοκομεία ή επαρκώς εξοπλισμένες μονάδες ημερήσιας θεραπείας από ιατρούς εκπαιδευμένους στην αναισθησία.

Οι κυκλοφορικές και αναπνευστικές λειτουργίες θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς (π.χ. ηλεκτροκαρδιογράφημα [ΗΚΓ], παλμική οξυμετρία) και οι εγκαταστάσεις για τη συντήρηση της βατότητας των αεραγωγών, ο τεχνητός αερισμός και άλλες εγκαταστάσεις ανάνηψης θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμες ανά πάσα στιγμή (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η δόση του Byfavo θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την ανταπόκριση του ασθενούς και τα προκαταρκτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται.

Συμπληρωματικά οπιοειδή αναλγητικά χορηγούνται συνήθως σε συνδυασμό με το Byfavo.

Εισαγωγή αναισθησίας

Ο ρυθμός έγχυσης της ρεμιμαζολάμης θα πρέπει να ρυθμιστεί στα 6 mg/min και να μετράται σε σχέση με την ανταπόκριση του ασθενούς έως ότου τα κλινικά σημεία δείξουν την έναρξη της αναισθησίας και, σε περιπτώσεις όπου χρειάζεται, θα μπορούσε να τιτλοποιηθεί προς τα πάνω έως το μέγιστο των 12 mg/min.

Οι περισσότεροι ενήλικες ασθενείς είναι πιθανό να χρειαστούν 10–40 mg Byfavo.

Διατήρηση αναισθησίας

Η αναισθησία διατηρείται με τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης με συνεχή έγχυση.

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για διατήρηση της αναισθησίας είναι 1 mg/min ρεμιμαζολάμης με εύρος 0,1–2,5 mg/min με βάση την κλινική κρίση προκειμένου να διατηρηθεί ικανοποιητική αναισθησία.

Για διατήρηση της αναισθησίας, κατά τη διάρκεια της εν εξελίξει έγχυσης, μπορούν να δοθούν πρόσθετες ενέσεις εφόδου των 6 mg σε διάρκεια ενός λεπτού σύμφωνα με τις κλινικές απαιτήσεις. Εντός 60 λεπτών μπορούν να χορηγηθούν το πολύ τρεις (3) ενέσεις εφόδου με διαφορά όχι λιγότερο από 5 λεπτά.

Προς το τέλος της επέμβασης (π.χ. 15 λεπτά πριν από το τέλος) η δόση της ρεμιμαζολάμης μπορεί να τιτλοποιηθεί προς τα κάτω για να διευκολυνθεί η ταχύτερη ανάρρωση από τα αποτελέσματα της αναισθησίας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς με φυσική κατάσταση κατάταξης III-IV σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρία Αναισθησιολόγων (ASA-PS) και ασθενείς με σωματικό βάρος <50 kg

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III-IV ενδέχεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις των αναισθητικών. Πριν από τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης είναι ιδιαίτερα σημαντική η προσεκτική αξιολόγηση της γενικής κατάστασης των ασθενών ≥ 65 ετών ή/και με ταξινόμηση ASA-PS III-IV, ιδίως αυτών με χαμηλό σωματικό βάρος (<50 kg), προκειμένου να ληφθεί η απόφαση για εξατομικευμένη προσαρμογή της δόσης στους συγκεκριμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). Η αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στο χαμηλότερο εύρος.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς οποιουδήποτε σταδίου νεφρικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [GFR] <15 mL/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το ένζυμο μεταβολισμού της ρεμιμαζολάμης (καρβοξυλεστεράση-1 [CES-1]) εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και η κάθαρση της ρεμιμαζολάμης επηρεάζεται από το στάδιο της ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς με ήπια (βαθμολογία Child-Pugh 5 και 6) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 7 έως 9) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για τους ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh 10 έως 15, δεδομένα από 3 μόνο άτομα στις κλινικές δοκιμές), οι κλινικές επιδράσεις ενδέχεται να είναι πιο έντονες και να διαρκούν περισσότερο σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, αλλά θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον χρόνο τιτλοποίησης των δόσεων, η δε ρεμιμαζολάμη πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά ώστε να επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα στον εκάστοτε ασθενή (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεμιμαζολάμης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 0 έως <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Άλλοι πληθυσμοί

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ρεμιμαζολάμης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδοκρανιακή χειρουργική επέμβαση και σε ασθενείς με προϋπάρχουσες γνωστικές διαταραχές δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ρεμιμαζολάμη προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η ανασύσταση και αραιώση της ρεμιμαζολάμης πρέπει να γίνεται πριν από τη χρήση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, καθώς και για τη χορήγηση με άλλα υγρά, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες βενζοδιαζεπίνες [sic] ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
Ασταθής μωασθένεια gravis.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη χρήση της ρεμιμαζολάμης, περιλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής, της βραδυκαρδίας και της υπότασης. Η χορήγηση ρεμιμαζολάμης μπορεί να σχετίζεται με παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού (κατά 10-20 παλμοί ανά λεπτό) που εμφανίζεται 30 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση της δόσης. Αυτή η αύξηση του καρδιακού ρυθμού συμπίπτει με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στη διόρθωση του διαστήματος QT του καρδιακού ρυθμού που θα μπορούσε να μεταφραστεί σε μικρή επιμήκυνση του διαστήματος QtcF τα πρώτα λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥65 ετών), ασθενείς με αναπνευστική ή/και καρδιακή δυσλειτουργία ή ασθενείς με κακή γενική κατάσταση της υγείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση με οπιοειδή

Η ταυτόχρονη χρήση ρεμιμαζολάμης και οπιοειδών ενδέχεται να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή, κόμα και θάνατο. Σε ασθενείς με μακροχρόνια χρήση οπιοειδών συνιστάται προσοχή. Δεν πρέπει να πιθανολογείται ότι οι εν λόγω επιδράσεις θα εξασθενίσουν (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη κατανάλωση οιοπνεύματος/χρήση κατασταλτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Η ταυτόχρονη χρήση ρεμιμαζολάμης και οιοπνεύματος ή/και κατασταλτικών του ΚΝΣ πρέπει να αποφεύγεται. Η πρόσληψη οιοπνεύματος πρέπει να αποφεύγεται για 24 ώρες πριν από τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης. Μια τέτοια ταυτόχρονη χρήση ενέχει δυνητικό κίνδυνο αύξησης των κλινικών επιδράσεων της ρεμιμαζολάμης, όπως σοβαρή καταστολή ή κλινικά σημαντική αναπνευστική καταστολή (βλ. ενότητα 4.5).

Χρόνια χρήση κατασταλτικών του ΚΝΣ

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με βενζοδιαζεπίνη (π.χ. για την αϋπνία ή διαταραχές άγχους) ενδέχεται να εμφανίσουν ανθεκτικότητα στις κατασταλτικές/υπνωτικές επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης. Συνεπώς, ενδέχεται να απαιτείται μεγαλύτερη αθροιστική δόση ρεμιμαζολάμης για την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου αναισθησίας. Παρόμοιο αποτέλεσμα μπορεί επίσης να παρατηρηθεί με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ. Συνιστάται να τηρείτε το δοσολογικό σχήμα τιτλοποίησης που αναφέρεται στην παράγραφο 4.2 και να τιτλοποιείτε προς τα επάνω με βάση την ανταπόκριση του ασθενούς, έως ότου επιτευχθεί το επιθυμητό βάθος της αναισθησίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση

Η ρεμιμαζολάμη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένους στην αναισθησία, σε πλήρως εξοπλισμένο περιβάλλον για την παρακολούθηση και υποστήριξη της αναπνευστικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας. Το προσωπικό που χορηγεί το φάρμακο πρέπει να είναι επαρκώς εκπαιδευμένο στην αναγνώριση και διαχείριση των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένης της αναπνευστικής και καρδιακής ανάνηψης (βλ. παράγραφο 4.2). Ο ιατρός πρέπει επίσης να γνωρίζει τον συνήθη χρόνο που απαιτείται για την ανάρρωση των ασθενών από τις επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης και των συγχωρηγούμενων οπιοειδών που χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1), αν και οι χρόνοι αυτοί μπορεί να παρουσιάζουν διακυμάνσεις ανάλογα με τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου ο επαγγελματίας υγείας κρίνει ότι έχουν αναρρώσει επαρκώς.

Αμνησία

Η ρεμιμαζολάμη μπορεί να προκαλέσει πρόδρομη αμνησία. Η αμνησία, εφόσον παραταθεί, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, για τους οποίους έχει προγραμματισθεί εξιτήριο μετά την επέμβαση. Μετά τη λήψη ρεμιμαζολάμης οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται από τον ιατρό τους, το δε εξιτήριο από το νοσοκομείο ή το ιατρείο πρέπει να δίδεται μόνο μετά από τις κατάλληλες οδηγίες και υποστήριξη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι κλινικές επιδράσεις ενδέχεται να είναι μεγαλύτερης έντασης και διάρκειας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω μειωμένης κάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2). Οι εν λόγω ασθενείς ενδέχεται να είναι πιο ευαίσθητοι σε αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.8).

Μυασθένεια gravis

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης σε ασθενή με μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατάχρηση του φαρμάκου και σωματική εξάρτηση

Η ρεμιμαζολάμη χαρακτηρίζεται από πιθανότητα κατάχρησης και πρόκλησης εξάρτησης, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση ή τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης στις περιπτώσεις ανησυχίας για αυξημένο κίνδυνο εσφαλμένης χρήσης ή κατάχρησης.

Παραλήρημα

Το μετεγχειρητικό παραλήρημα και τα σχετικά νευροψυχιατρικά συμβάντα συμβαίνουν με αναφερόμενο πηλίκο επίπτωσης που κυμαίνεται από 4 έως 53,3% σε διάφορες δημοσιευμένες μελέτες με ηρεμιστικά ή αναισθητικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για χειρουργική επέμβαση ή βαθιά καταστολή στην εντατική. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν, χωρίς περιορισμό, το γήρας, τις προϋπάρχουσες γνωστικές διαταραχές, τη διάρκεια και το βάθος της αναισθησίας ή της καταστολής, τις υψηλότερες δόσεις βενζοδιαζεπινών μεγαλύτερης δράσης, τις μεταβολικές διαταραχές όπως ο διαβήτης, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η υποξία, η υπερκαπνία, η υπόταση και λοιμώξεις. Αν και δεν είναι σαφές εάν η ρεμιμαζολάμη μπορεί να προκαλέσει τον κίνδυνο μετεγχειρητικού παραληρήματος ή να συμβάλει σε αυτόν, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Εάν παρουσιαστεί μετεγχειρητικό παραλήρημα, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία του παραληρήματος αυτού καθαυτού, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα και τυχόν αντιμετωπίσιμοι παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να παίρνουν εξιτήριο πριν από την πλήρη αποκατάσταση της γνωστικής τους ικανότητας λόγω του πιθανού κινδύνου π.χ. ατυχημάτων.

Παράδοξες αντιδράσεις

Με τις βενζοδιαζεπίνες έχουν αναφερθεί ότι συμβαίνουν παράδοξες αντιδράσεις όπως ταραχή, ακούσιες κινήσεις (καθώς και τονικοί/κλονικοί σπασμοί και μυϊκός τρόμος), υπερκινητικότητα, εχθρότητα, αντίδραση οργής, επιθετικότητα, παροξυσμικός ενθουσιασμός και επίθεση. Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν σε ηλικιωμένους ασθενείς, με υψηλές δόσεις ή/και όταν η ένεση χορηγείται γρήγορα.

Παρατεταμένη δράση του φαρμακευτικού προϊόντος

Παρατεταμένη δράση της ρεμιμαζολάμης (καταστολή, χρόνος προσανατολισμού) παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά σε ορισμένους ασθενείς μετά το τέλος της χορήγησης της ρεμιμαζολάμης. Αυτό συνέβη πιο συχνά σε ηλικιωμένους (> 65 ετών) ασθενείς, σε ασθενείς με ASA βαθμού III-IV και σε όσους έλαβαν υψηλότερα ποσοστά δόσης ρεμιμαζολάμης κατά την τελευταία ώρα της αναισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8.).

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 198 mg δεξτράνης 40 για ένεση σε κάθε φιαλίδιο 50 mg. Η δεξτράνη μπορεί να προκαλέσει αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις σε ορισμένους ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Η ρεμιμαζολάμη μεταβολίζεται από το ένζυμο CES, τύπος 1A. Δεν έχει διενεργηθεί καμία μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων *in vivo*. Τα δεδομένα *in vitro* συνοψίζονται στην παράγραφο 5.2.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Έντονη καταστολή με κατασταλτικά του ΚΝΣ και οπιοειδή

Η συγχρόνηση ρεμιμαζολάμης με οπιοειδή και κατασταλτικά του ΚΝΣ, περιλαμβανομένου του οιοπνεύματος, είναι πιθανόν να προκαλέσει έντονη καταστολή και καρδιοαναπνευστική καταστολή. Παραδείγματα αυτών είναι τα οπιούχα παράγωγα (που χρησιμοποιούνται ως αναλγητικά, αντιβηχικά ή θεραπείες υποκατάστασης), αντιψυχωσικά, λοιπές βενζοδιαζεπίνες (που χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά ή υπνωτικά), βαρβιτουρικά, προποφόλη, κεταμίνη, ετομιδάτη, ηρεμιστικά αντικαταθλιπτικά, μη νέας γενιάς αντισταμινικά H1, και αντιπερτασικά φάρμακα κεντρικής δράσης.

Η ταυτόχρονη χρήση ρεμιμαζολάμης με οπιοειδή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα βαθιά καταστολή και αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστική καταστολή και βαθιά καταστολή/αναισθησία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Η πρόσληψη οιοπνεύματος πρέπει να αποφεύγεται 24 ώρες πριν από τη χορήγηση ρεμιμαζολάμης, καθώς ενδέχεται να ενισχύσει σημαντικά την κατασταλτική επίδραση της ρεμιμαζολάμης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση ρεμιμαζολάμης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Byfavo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεμιμαζολάμη και ο κύριος μεταβολίτης της (CNS7054) απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ρεμιμαζολάμης και του CNS7054 στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως εκ τούτου, η χορήγηση ρεμιμαζολάμης σε θηλάζουσες μητέρες πρέπει να αποφεύγεται. Εάν υπάρχει ανάγκη χορήγησης ρεμιμαζολάμης, θα πρέπει να συνιστάται διακοπή του θηλασμού για 24 ώρες μετά τη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ρεμιμαζολάμης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με ρεμιμαζολάμη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ρεμιμαζολάμη έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πριν από τη λήψη ρεμιμαζολάμης, ο ασθενής πρέπει να προειδοποιείται να μην οδηγεί όχημα ή να χειρίζεται μηχανήματα έως ότου αναρρώσει πλήρως. Ο ιατρός θα αποφασίσει πότε μπορεί ο ασθενής να επιστρέψει στο σπίτι του ή στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητές του. Συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν κατάλληλες συμβουλές και υποστήριξη για μετά το εξιτήριο, πριν επιστρέψουν στο σπίτι τους (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη της εικόνας ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια ρεμιμαζολάμη για γενική αναισθησία είναι υπόταση (51%), ναυτία (22,1%), έμετος (15,2%) και βραδυκαρδία (12,8%). Για τη διαχείριση της εμφάνισης υπότασης και βραδυκαρδίας σε κλινικά περιβάλλοντα πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις ασφαλείας (βλ. ενότητα 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συνδεδεμένες με την ενδοφλέβια χορήγηση ρεμιμαζολάμης ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές γενικής αναισθησίας αναφέρονται σε μορφή πίνακα ακολούθως, στον πίνακα 1 βάσει της κατηγορίας οργανικού συστήματος και της συχνότητας εμφάνισης σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Μη γνωστές	Αναφυλακτική αντίδραση
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές	Ταραχή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη
Καρδιακές διαταραχές Πολύ συχνές	Βραδυκαρδία ^{1*}
Αγγειακές διαταραχές Πολύ συχνές	Υπόταση ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου Συχνές Όχι συχνές	Αναπνευστική καταστολή ^{3*} Λόξιγκας
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές Πολύ συχνές Όχι συχνές	Ναυτία Έμετος Γλωσσόπτωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές Συχνές Όχι συχνές	Ρίγη Παρατεταμένη επίδραση του φαρμάκου ^{4*} Υποθερμία

¹ Η βραδυκαρδία καλύπτει τα ακόλουθα προσδιορισθέντα συμβάντα: βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία και μειωμένος καρδιακός ρυθμός.

² Η υπόταση καλύπτει τα ακόλουθα προσδιορισθέντα συμβάντα: υπόταση, παρεμβατική υπόταση, μετεγχειρητική υπόταση, χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλή διάμεση αρτηριακή πίεση, ορθοστατική υπόταση και ορθοστατική δυσανεξία.

³ Η αναπνευστική καταστολή καλύπτει τα ακόλουθα προσδιορισθέντα συμβάντα: υποξία, μειωμένος αναπνευστικός ρυθμός, δύσπνοια, μειωμένος κορεσμός οξυγόνου, μη φυσιολογικός αναπνευστικός συριγμός, υπόπνοια, αναπνευστική καταστολή και αναπνευστική διαταραχή.

⁴ Η παρατεταμένη επίδραση του φαρμάκου καλύπτει τα παρακάτω αναγνωρισμένα συμβάντα: καθυστερημένη ανάρρωση από την αναισθησία, υπνηλία και παρατεταμένη επίδραση του θεραπευτικού προϊόντος.

* Βλ. περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες υπότασης, αναπνευστικής καταστολής και βραδυκαρδίας αντιπροσωπεύουν ιατρικές έννοιες που περικλείουν μια ομάδα συμβάντων (αναφέρονται στις υποσημειώσεις 1-3 του πίνακα 1). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 1% των ασθενών που έλαβαν ρεμιμαζολάμη παρουσιάζεται στον Πίνακα 2 ακολούθως ανά βαθμό σοβαρότητας:

Πίνακας 2: Επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια Αναφερόμενος όρος συμβάντος	Ήπια	Μέτρια	Σοβαρή
Βραδυκαρδία			
Βραδυκαρδία	6,1%	3,7%	0,3%
Η καρδιακή συχνότητα μειώθηκε	1,2%	0,6%	0%
Υπόταση			
Η αρτηριακή πίεση μειώθηκε	18%	2,1%	0%
Υπόταση	14,8%	9,7%	0,6%
Η μέση αρτηριακή πίεση μειώθηκε	3%	0,1%	0%
Παρεμβατική υπόταση	2,5%	0,6%	0%
Αναπνευστική καταστολή			
Ο κορεσμός οξυγόνου μειώθηκε	3,7%	0,7%	0,3%
Υποξία	3%	0,3%	0%

Άλλοι ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ή/και ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III-IV

Καρδιοαναπνευστικά συμβάντα

Σε ελεγχόμενες δοκιμές γενικής αναισθησίας, ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών παρουσίασαν, σε σύγκριση με ασθενείς κάτω των 65 ετών, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβάντων κατηγοριοποιημένων υπό τον γενικό όρο «υπόταση» (64,2% έναντι 35,4%) και «αναπνευστική καταστολή» (11,6% έναντι 5,8%) και βραδυκαρδία (19% έναντι 4,5%). Επίσης, ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS III-IV παρουσίασαν, σε σύγκριση με ασθενείς με ταξινόμηση ASA-PS I-II, μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπότασης (70,2% έναντι 32,6%), αναπνευστικής καταστολής (15,7% έναντι 2,4%) και βραδυκαρδίας (18,1% έναντι 6,9%) (βλ. ενότητες 4.2 και 4.4).

Παρατεταμένη καταστολή

Σε ελεγχόμενες δοκιμές γενικής αναισθησίας, ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είχαν υψηλότερη συχνότητα συμβάντων που ομαδοποιήθηκαν με τον όρο παρατεταμένη επίδραση του φαρμάκου (11% έναντι 2,3%) σε σχέση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Οι ασθενείς με ASA-PS III-IV εμφάνισαν επίσης υψηλότερες συχνότητες για παρατεταμένη επίδραση του φαρμάκου (12,7% έναντι 1,2%) από ό,τι οι ασθενείς με ASA-PS I-II (βλ. ενότητα 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Αναπνευστική καταστολή (υποξία/μειωμένος κορεσμός οξυγόνου) αναφέρθηκε σε 2 από τα 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και σε 1 από τα 3 άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που μετείχαν σε μια κλινική δοκιμή ειδικά για την αξιολόγηση της ρεμιμαζολάμης στην ηπατική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας ρεμιμαζολάμης αναμένεται να περιλαμβάνουν επέκταση της φαρμακολογικής της δράσης, ενώ ενδέχεται να εμφανίζονται με μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες ενδείξεις: υπόταση, βραδυκαρδία και αναπνευστική καταστολή.

Διαχείριση υπερδοσολογίας

Οι ζωτικές ενδείξεις του ασθενούς πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, μεταξύ των οποίων διασφάλιση των αεραγωγών των πνευμόνων, διασφάλιση επαρκούς αερισμού και διάνοιξη επαρκούς ενδοφλέβιας πρόσβασης. Ειδικότερα, οι ασθενείς ενδέχεται να χρήζουν συμπτωματικής θεραπείας για τις καρδιοαναπνευστικές επιδράσεις ή για τις επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η φλουμαζεσίλη, ένας ειδικός ανταγωνιστής υποδοχέα βενζοδιαζεπίνης, ενδείκνυται για την πλήρη ή μερική αναστροφή της κατασταλτικής επίδρασης των βενζοδιαζεπινών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις γνωστής ή πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας με ρεμιμαζολάμη.

Η φλουμαζεσίλη προορίζεται για χρήση ως επικουρικός παράγοντας για την ορθή διαχείριση της υπερδοσολογίας βενζοδιαζεπινών και όχι ως υποκατάστατο. Η φλουμαζεσίλη θα αναστρέψει μόνο τις επιδράσεις που προκαλούνται από τις βενζοδιαζεπίνες αλλά δεν θα αναστρέψει τις επιδράσεις άλλων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων, π.χ. αυτές των οπιοειδών.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φλουμαζεσίλη πρέπει να παρακολουθούνται για επανακαταστολή, αναπνευστική καταστολή, και λοιπές υπολειμματικές επιδράσεις των βενζοδιαζεπινών για εύλογο χρονικό διάστημα μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, καθώς η ημίσεια ζωής αποβολής της φλουμαζεσίλης είναι περίπου ίδια με αυτήν της ρεμιμαζολάμης, ο κίνδυνος επανακαταστολής μετά τη χορήγηση φλουμαζεσίλης είναι μικρός.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, υπνωτικά και κατασταλτικά, κωδικός ATC: N05CD14.

Μηχανισμός δράσης

Η ρεμιμαζολάμη είναι βενζοδιαζεπίνη με εξαιρετικά βραχεία κατασταλτική/υπνωτική δράση. Οι επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης στο ΚΝΣ εξαρτώνται από τη δόση που χορηγείται ενδοφλέβια και την παρουσία ή απουσία λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων. Η ρεμιμαζολάμη δεσμεύεται στα σημεία δέσμευσης των βενζοδιαζεπινών των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος τύπου A [GABA_A] με υψηλή συγγένεια, ενώ ο μεταβολίτης της, το καρβοξυλικό οξύ (CNS7054), έχει περίπου 300 φορές μικρότερη συγγένεια με τους εν λόγω υποδοχείς. Η ρεμιμαζολάμη δεν παρουσιάζει σαφή επιλεκτικότητα μεταξύ των υποτύπων του υποδοχέα GABA_A.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κύρια φαρμακοδυναμική επίδραση της ρεμιμαζολάμης είναι κατασταλτική και υπνωτική. Η καταστολή παρατηρείται με τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων εφόδου 0,05 έως 0,075 mg/kg σε υγιείς νεαρούς ενήλικες, με την έναρξη να παρατηρείται 1 έως 2 λεπτά μετά τη χορήγηση της δόσης. Η επαγωγή ήπιας έως μέτριας καταστολής σχετίζεται με επίπεδα στο πλάσμα της τάξης του 0,2 μg/ml περίπου. Απώλεια συνείδησης παρατηρείται σε δόσεις 0,1 mg/kg (ηλικιωμένοι) ή 0,2 mg/kg (υγιείς νεαροί ενήλικες) και σχετίζεται με συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τάξης του 0,65 μg/mL. Κατά τη διατήρηση της αναισθησίας, οι συγκεντρώσεις της ρεμιμαζολάμης στο πλάσμα είναι φυσιολογική, 1 μg/mL περίπου, όταν συγχορηγείται ρεμιφεντανίλη. Ο χρόνος για την πλήρη επαναφορά σε κατάσταση εγρήγορσης ήταν 10 λεπτά για τη δόση 0,075 mg/kg ρεμιμαζολάμης.

Η ρεμιμαζολάμη μπορεί να προκαλέσει πρόδρομη αμνησία μετά τη χορήγηση, η οποία εμποδίζει τους ασθενείς να θυμηθούν συμβάντα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ρεμιμαζολάμης βασίστηκε σε δύο βασικές μελέτες, τη CNS7056-022 και την ONO-2745-05, με τη συμμετοχή ενηλίκων ασθενών (ηλικίας 20 έως 91 ετών) με ταξινόμηση ASA-PS I-IV οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ανάμεικτες εκλεκτικές επεμβάσεις. Η βάση δεδομένων της ρεμιμαζολάμης περιέχει επιπλέον κλινικές δοκιμές σε επεμβάσεις καρδιάς ελεγχόμενες με προποφόλη (CNS7056-010 και CNS7056-011).

ONO-2745-05: Αυτή ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλης ομάδας δοκιμή φάσης Ib/III της ρεμιμαζολάμης σε σύγκριση με την προποφόλη σε χειρουργικούς ασθενείς που αξιολογήθηκαν ως ASA κατηγορίας I ή II που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία που διεξήχθη στην Ιαπωνία. Η ρεμιμαζολάμη χορηγήθηκε σε δόση 6 (n=158) ή 12 mg/kg/ώρα (n=156) με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση μέχρι απώλεια συνείδησης. Μετά την απώλεια συνείδησης, ξεκίνησε συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 1 mg/kg/ώρα, μετά την οποία ο ρυθμός έγχυσης προσαρμόστηκε ανάλογα (μέγιστη επιτρεπόμενη δόση, 2 mg/kg/ώρα) με βάση την παρακολούθηση της γενικής κατάστασης μεμονωμένων ατόμων μέχρι το τέλος του χειρουργείου.

CNS7056-022: Αυτή ήταν μια ευρωπαϊκή, επιβεβαιωτική δοκιμή για τη διαπίστωση της μη κατώτερης αποτελεσματικότητας και της ανώτερης αιμοδυναμικής σταθερότητας της ρεμιμαζολάμης σε σύγκριση με την προποφόλη για επαγωγή και διατήρηση γενικής αναισθησίας κατά τη διάρκεια εκλεκτικής χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς που κατατάχθηκαν ως ASA III ή IV. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία στο σκέλος της ρεμιμαζολάμης (n=270) ή στο σκέλος της προποφόλης (n=95). Η ρεμιμαζολάμη χορηγήθηκε σε δόση 6 mg/λεπτό για 3 λεπτά, ακολουθούμενη από 2,5 mg/λεπτό για 7 λεπτά και 1,5 mg/λεπτό για επιπλέον 10 λεπτά. Στη συνέχεια, η γενική αναισθησία διατηρήθηκε με ρυθμό έγχυσης 1 mg/λεπτό με προσαρμογές μεταξύ 0,7–2,5 mg/λεπτό με βάση την παρακολούθηση της γενικής κατάστασης μεμονωμένων ατόμων μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στις βασικές κλινικές δοκιμές ορίστηκαν ως:

- Ποσοστό χρόνου συντήρησης γενικής αναισθησίας με δείκτη Narcotrend (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Λειτουργική ικανότητα ως γενικού αναισθητικού όπως αξιολογείται από μια σύνθεση 3 μεταβλητών: «διεγχειρητική εγρήγορση ή ανάκληση», «απαίτηση καταστολής διάσωσης με άλλα ηρεμιστικά» και «κίνηση του σώματος». (ONO-2745-05).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε και στις δύο κλινικές δοκιμές (βλ. πίνακα 3). Όλες οι δόσεις ρεμιμαζολάμης δεν ήταν κατώτερες από την προποφόλη.

Πίνακας 3: Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία από βασικές κλινικές δοκιμές

	CNS7056-022			ONO-2745-05	
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Δυνατότητα ως γενικό αναισθητικό	–	–	100%	100%	100%
Μέσος χρόνος δείκτη Narcotrend ≤ 60	95%	99%	–	–	–

Επαγωγική δόση 6 mg/λεπτό (1), 6 mg/kg/ώρα (2) ή 12 mg/kg/ώρα (3), RMZ, ρεμιμαζολάμη, PROP: προποφόλη

Στο CNS7056-022, η αιμοδυναμική σταθερότητα, που αξιολογήθηκε ως απόλυτη ή σχετική υπόταση και η χρήση αγγειοκατασταλτικών, ήταν ένα βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Αυτό αξιολογήθηκε κατά την περίοδο πριν από την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης και συνοψίζεται στον πίνακα 4. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρεμιμαζολάμη είχαν λιγότερα συμβάντα μέσης

αρτηριακής πίεσης (*mean arterial pressure*, MAP) ανά λεπτό κάτω από 65 mmHg και λιγότερα συμβάντα δοσολογίας αγγειοκατασταλτικού.

Πίνακας 4: Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στη φάση 3 κλινική δοκιμή CNS7056-022

Καταληκτικό σημείο	Ρεμιμαζολάμη N = 270	Προποφόλη N = 95
<p>MAP < 65 mmHg</p> <p>MAP <65 mmHg εντός έναρξης του IMP έως 15 λεπτά μετά την πρώτη τομή του δέρματος σε διάστημα 1 λεπτού, αριθμός συμβάντων</p> <p>Διάμεση ± τυπική απόκλιση ΔΕ 95%</p> <p>Διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο)</p> <p>Διαφορά ελάχιστου τετραγώνου μεταξύ των θεραπειών (95% ΔΕ)</p>	<p>6,62 ± 6,604 (5,83 έως 7,41)</p> <p>5 (2, 10)</p> <p>1,9292 (0,2209 – 3,6375)</p>	<p>8,55 ± 8,944 (6,75 έως 10,4)</p> <p>6 (3, 11)</p>
<p>Χρήση νορεπινεφρίνης</p> <p>Ενέσεις εφόδου νορεπινεφρίνης ή έγχυση ή συνεχής έγχυση επί 2 λεπτά, αριθμός συμβάντων</p> <p>Διάμεση ± τυπική απόκλιση ΔΕ 95%</p> <p>Διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο)</p> <p>Διαφορά ελάχιστου τετραγώνου μεταξύ των θεραπειών (95% ΔΕ)</p>	<p>14,06 ± 13,540 (12,4 έως 15,7)</p> <p>12 (0, 63)</p> <p>5,8009 (2,5610 – 9,0409)</p>	<p>19,86 ± 14,560 (16,9 έως 22,8)</p> <p>21 (0, 66)</p>
<p>MAP < 65 mmHg Ή/ΚΑΙ χρήση νορεπινεφρίνης</p> <p>Αριθμός συμβάντων</p> <p>Διάμεση ± τυπική απόκλιση ΔΕ 95%</p> <p>Διάμεσο (ελάχιστο, μέγιστο)</p> <p>Διαφορά ελάχιστου τετραγώνου μεταξύ των θεραπειών (95% ΔΕ)</p>	<p>20,68 ± 16,444 (18,7 έως 22,6)</p> <p>21 (0, 68)</p> <p>7,7301 (3,8090 – 11,651)</p>	<p>28,41 ± 17,468 (24,9 έως 31,9)</p> <p>30 (0, 75)</p>

IMP = υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν [*investigational medicinal product*], MAP = μέση αρτηριακή πίεση

Το προφίλ έναρξης της δράσης και ανάνηψης από τη δράση της ρεμιμαζολάμης χαρακτηρίστηκε βάσει δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, όπως το χρονικό διάστημα επέλευσης του συμβάντος, τα οποία αξιολογήθηκαν στις βασικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε δοκιμή, τα καταληκτικά σημεία του χρόνου ανάνηψης ήταν ελαφρώς μεγαλύτερα στις ομάδες της ρεμιμαζολάμης από την ομάδα της προποφόλης (πίνακας 5).

Πίνακας 5: Καταληκτικά σημεία επαγωγής και ανάνηψης σε κλινικές δοκιμές φάσης 3

Διάμεσος χρόνος	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ⁶	RMZ ¹² ³	PROP
Επαγωγικά καταληκτικά σημεία					
– Χρόνος έως την απώλεια συνείδησης	2,5 λεπτά	3 λεπτά	100,5 δευτ.	87,5 δευτ.	80 δευτ.
Ασθενείς (n)	268	95	150	150	75
95% ΔΕ	2,5–2,8 λεπτά	3,0–3,2 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Q1, Q3	2,0, 3,3 λεπτά	2.5–3,7 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Ελάχ., μέγ.	ΔΙ	ΔΙ	24, 165 δευτ.	30, 170 δευτ.	17, 280 δευτ.
Καταληκτικά σημεία ανάκτησης					
Χρόνος από τη διακοπή της χορήγησης IMP [§] έως					
– Αποσωλήνωση	12 λεπτά	11 λεπτά	15,5 λεπτά	18 λεπτά	12 λεπτά
Ασθενείς (n)	263	95	150	150	75
95% ΔΕ	11–13 λεπτά	10–12 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Q1, Q3	8, 18 λεπτά	8, 15 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Ελάχ., μέγ.	ΔΙ	ΔΙ	3, 104 λεπτά	2, 58 λεπτά	3, 42 λεπτά
– Εγρήγορση [#]	15 λεπτά	12 λεπτά	12 λεπτά	12 λεπτά	10 λεπτά
Ασθενείς (n)	257	95	150	150	75
95% ΔΕ	13–17 λεπτά	10–13 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Q1, Q3	9, 26 λεπτά	8, 16 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Ελάχ., μέγ.	ΔΙ	ΔΙ	1, 87 λεπτά	0, 50 λεπτά	0, 24 λεπτά
– Προσανατολισμός ^{##}	54 λεπτά	30 λεπτά	21 λεπτά	21 λεπτά	14 λεπτά
Ασθενείς (n)	262	95	149	149	75
95% ΔΕ	47–61 λεπτά	27–33 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Q1, Q3	31, 88 λεπτά	22, 48 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Ελάχ., μέγ.	ΔΙ	ΔΙ	3, 106 λεπτά	2, 125 λεπτά	4, 86 λεπτά
– Τροποποιημένη βαθμολογία Aldrete ≥ 9	53 λεπτά	37 λεπτά			
Ασθενείς (n)	260	94			
95% ΔΕ	44–58 λεπτά	28–45 λεπτά	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Q1, Q3	30, 98 λεπτά	21, 88 λεπτά			
...Ελάχ., μέγ.	ΔΙ	ΔΙ			
– Εξιτήριο από το χειρουργείο			25 λεπτά	25 λεπτά	16 λεπτά
Ασθενείς (n)			150	150	75
95% ΔΕ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Q1, Q3			ΔΙ	ΔΙ	ΔΙ
Ελάχ., μέγ.			4, 144 λεπτά	5, 125 λεπτά	5, 87 λεπτά

Δόσεις επαγωγής ρεμιμαζολάμης (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h ή (3) 12 mg/kg/h, (4) δόση προποφύλης ισοδύναμη με τη ρεμιμαζολάμη

ONO-2745-05: άνοιγμα οφθαλμού, CNS7056-022: απόκριση (MOAA/S \geq 4)

ONO-2745-05: αναφορά ημερομηνίας γέννησης, CNS7056-022: προσανατολισμός ως προς τοποθεσία, ώρα, κατάσταση και άτομο

§ Υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν

Κλινική ασφάλεια

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων στις κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με προποφόλη ήταν 90,7% στις ομάδες χαμηλής επαγωγικής δόσης ρεμιμαζολάμης, 83,7% στις ομάδες υψηλής επαγωγικής δόσης ρεμιμαζολάμης και 92,5% στις ομάδες προποφόλης. Συγκεκριμένα, η συχνότητα εμφάνισης αιμοδυναμικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα ρεμιμαζολάμης σε σύγκριση με τις ομάδες προποφόλης (πίνακας 6).

Πίνακας 6: Αριθμός ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με προποφόλη

Συνολικός αριθμός ασθενών	ρεμιμαζολάμη N=671	προποφόλη N=226
Αριθμός ασθενών με συμβάντα		
Υπόταση n (n/N%) [95%CI]	344 (51,3%) [47,5-55,0]	150 (66,4%) [59,0-72,2]
Βραδυκαρδία n (n/N%) [95%CI]	96 (14,3%) [11,9-17,2]	50 (22,1%) [17,2-28,0]

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Byfano σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την κατάσταση καταστολής/γενικής αναισθησίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεμιμαζολάμη χορηγείται ενδοφλεβίως.

Κατανομή

Η ρεμιμαζολάμη έχει μέσο χρόνο ημιζωής κατανομής ($t_{1/2\alpha}$) από 0,5 έως 2 λεπτά. Ο όγκος κατανομής της (V_c) είναι 0,9 L/kg. Η ρεμιμαζολάμη και ο κύριος μεταβολίτης της (CNS7054) επιδεικνύουν μέτρια (~90%) δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στην αλβουμίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η ρεμιμαζολάμη είναι ένα εστερικό φάρμακο που μετατρέπεται ταχέως σε φαρμακολογικά ανενεργό μεταβολίτη καρβοξυλικού οξέος (CNS7054) από το CES-1, που εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ.

Η κύρια οδός μεταβολισμού της ρεμιμαζολάμης είναι μέσω της μετατροπής της σε CNS7054, το οποίο στη συνέχεια μεταβολίζεται περαιτέρω σε μικρό βαθμό με υδροξυλίωση και γλυκουρονιδίωση. Η μετατροπή σε CNS7054 γίνεται μέσω των ηπατικών καρβοξυλεστερασών (κυρίως τύπου 1A), χωρίς σημαντική συμβολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

Από μελέτες *in vitro* δεν προέκυψε κανένα αποδεικτικό στοιχείο σχετικά με την αναστολή των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 και CYP2C8 του κυτοχρώματος P450 από τη ρεμιμαζολάμη ή τον μεταβολίτη αυτής CNS7054. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, 1A, 2B6 και 3A4. Μελέτες *in vitro* δεν έδειξαν κλινικώς σημαντική επίδραση των αναστολέων και των υποστρωμάτων του ενζύμου CES στον μεταβολισμό της ρεμιμαζολάμης. Η ρεμιμαζολάμη δεν αποτέλεσε υπόστρωμα ανθρώπινων μεταφορέων φαρμάκων (OATP1B1, OATP1B3, BCRP, και MDR1 (=P-γλυκοπρωτεΐνη)). Το ίδιο ισχύει και για τον μεταβολίτη CNS7054, που ελέγχθηκε για MRP2-4. Αντίθετα, ο CNS7054 βρέθηκε ότι αποτελεί υπόστρωμα για το MDR1 και το BCRP. Με τη ρεμιμαζολάμη ή τον μεταβολίτη αυτής CNS7054 δεν παρατηρήθηκε καμία αναστολή ανθρώπινων μεταφορέων φαρμάκων, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP, ή MDR1.

Αποβολή

Η ρεμιμαζολάμη έχει μέσο χρόνο ημιζωής αποβολής ($t_{1/2\beta}$) από 7 έως 11 λεπτά. Ο προσομοιωμένος βραχύς χρόνος με ευαισθησία στο περιβάλλον μετά από έγχυση 4 ωρών είναι $6,6 \pm 2,4$ λεπτά. Η κάθαρσή της είναι υψηλή (68 ± 12 L/h) και δεν σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Σε υγιή άτομα τουλάχιστον το 80% της δόσης ρεμιμαζολάμης απεκκρίνεται μέσω των ούρων ως μεταβολίτης CNS7054 εντός 24 ωρών. Στα ούρα ανιχνεύονται μόνο ίχνη ($<0,1\%$) αμετάβλητης ρεμιμαζολάμης.

Γραμμικότητα

Σε εύρος δόσεων 0,01-0,5 mg/kg, η δόση ρεμιμαζολάμης έναντι της μέγιστης συγκέντρωσης ρεμιμαζολάμης στο πλάσμα (C_{max}) και της συνολικής έκθεσης ($AUC_{0-\infty}$) υποδηλώνουν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση σε εθελοντές-ανθρώπους.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ρεμιμαζολάμης (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ρεμιμαζολάμης δεν παρουσιάζει μεταβολές σε ασθενείς με ήπια έως τελικού σταδίου νεφρική νόσο που δεν χρήζουν αιμοδιύλισης (περιλαμβανομένων των ασθενών με ρυθμό σπειραματικής διήθησης [GFR] <15 mL/min) (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είχε ως αποτέλεσμα τη μειωμένη κάθαρση και, κατά συνέπεια, την παρατεταμένη ανάνηψη από την καταστολή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μεμονωμένης και επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν όμως σε ζώα στα οποία χορηγήθηκαν με έγχυση δόσεις σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική: πρωτοπαθείς αλλοιώσεις λόγω μηχανικού ερεθισμού του τοιχώματος του αγγείου κατά τη χορήγηση ένεσης μπορούν να επιδεινωθούν με συγκεντρώσεις ρεμιμαζολάμης πάνω από 1 έως 2 mg/mL (έγχυση) ή πάνω από 5 mg/mL κατά τη χορήγηση δόσης εφόδου.

Αναπαραγωγή και ανάπτυξη

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν με τη μέγιστη ανεκτή δόση δεν κατέδειξαν καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα και σε παραμέτρους της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας σε αρουραίους και κουνέλια, ακόμη και με τις υψηλότερες δόσεις, οι οποίες προκάλεσαν μητρική τοξικότητα, παρατηρήθηκαν μόνο οριακές επιδράσεις εμβρυοτοξικότητας (μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης πρόωρης αποβολής και πλήρους απορρόφησης του εμβρύου). Η ρεμιμαζολάμη και ο κύριος μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα αρουραίων, κουνελιών και αρνιών. Ο ανενεργός κύριος μεταβολίτης CNS7054 ανιχνεύθηκε στο πλάσμα θηλαζόντων κουνελιών. Σε θηλάζοντα αρνιά, η από του στόματος χορήγηση γάλακτος με προσθήκη ρεμιμαζολάμης είχε ως αποτέλεσμα αμελητέα βιοδιαθεσιμότητα

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δεξτράνη 40 για ένεση
Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ασυμβατότητες ανάμεσα στο Byfano και συγχωρηγούμενα διαλύματα μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα καθίζηση/θολότητα που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη της περιοχής αγγειακής πρόσβασης. Το Byfano δεν είναι συμβατό με το γαλακτικό διάλυμα του Ringer (γνωστό και ως σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου ή διάλυμα Hartmann), το οξικό διάλυμα Ringer και το διττανθρακικό διάλυμα Ringer για έγχυση και άλλα αλκαλικά διαλύματα, δεδομένου ότι η διαλυτότητα του προϊόντος είναι χαμηλή σε pH 4 ή υψηλότερο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχτεί

4 χρόνια

Σταθερότητα μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 20 έως 25°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης του προϊόντος αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου 1 με ελαστικό πώμα εισχώρησης (ελαστικό βρωμοβουτυλίου) και σφράγισμα (αλουμινίου) με πράσινο αποσπώμενο κάλυμμα από πολυπροπυλένιο.

Μέγεθος συσκευασίας: Συσκευασία 10 φιαλιδίων

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χρήσης

Γενικές προφυλάξεις

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Η ανασύσταση και η αραιώση του προϊόντος θα πρέπει να γίνονται με άσηπτες τεχνικές. Μετά το άνοιγμα, το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως (ενότητα 6.3).

Οδηγίες ανασύστασης

Η ανασύσταση του Byfano πρέπει να πραγματοποιείται με την προσθήκη 10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), και να ανακινείται απαλά μέχρι να διαλυθεί τελείως η σκόνη. Το ανασυσταθέν Byfano θα είναι διαυγές, και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο. Το διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται εάν διαπιστωθεί η ύπαρξη σωματιδίων ή αποχρωματισμού.

Οδηγίες για αραιώση

Για τη χορήγηση, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί επιπλέον. Ο κατάλληλος όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος ρεμιμαζολάμης πρέπει να αποσυρθεί από το(τα) φιαλίδιο(α) και να προστεθεί σε σύριγγα ή σάκο έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προκειμένου να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 1–2 mg/ml ρεμιμαζολάμης (πίνακας 7).

Πίνακας 7 Οδηγίες αραιώσης

Ανασυσταθέν διάλυμα	Τελική συγκέντρωση 2 mg/mL	Τελική συγκέντρωση 1 mg/mL
5 mg/mL (50 mg ανασύσταση με 10 mL)	Αραιώστε 10 mL ανασυσταθέντος διαλύματος με 15 mL ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9%)	Αραιώστε 10 mL ανασυσταθέντος διαλύματος με 40 mL ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9%)

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. ενότητα 4.2.

Χορήγηση με άλλα υγρά

Μετά την ανασύσταση του Byfano και την αραιώση για χρήση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9%), όπως περιγράφεται παραπάνω, έχει αποδειχθεί συμβατότητα με:

Διάλυμα γλυκόζης 5% βάρος κατ' όγκο για ενδοφλέβια έγχυση

Διάλυμα γλυκόζης 20% βάρος κατ' όγκο για έγχυση

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,45% βάρος κατ' όγκο και διάλυμα γλυκόζης 5% κατ' όγκο για έγχυση

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% βάρος κατ' όγκο για ενδοφλέβια έγχυση

Διάλυμα Ringers (χλωριούχο νάτριο 8,6 g/L, χλωριούχο κάλιο 0,3 g/L, διϋδρικό χλωριούχο ασβέστιο 0,33 g/L).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης με φαρμακευτικά προϊόντα διαφορετικά από εκείνα τα υγρά που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία
Τηλ.: +800 4453 4453
E-mail: info@paion.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1505/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Κάτω Χώρες

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή διαδικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση, σύμφωνα με τη διεθνή γενέθλια ημερομηνία.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Byfavo 20 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ρεμιμαζολάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει βεσυλική ρεμιμαζολάμη που ισοδυναμεί με 20 mg ρεμιμαζολάμης.
Συγκέντρωση μετά την ανασύσταση: 2,5 mg/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Δεξτράνη 40 για ένεση, λακτόζη μονοϋδρική, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1505/001 συσκευασία 10 φιαλιδίων

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Γυάλινο φιαλίδιο 12mL

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Byfavo 20 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ρεμμαζολάμη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Μετά την ανασύσταση: 2,5 mg/mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Byfavo 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για ένεση/έγχυση
Ρεμιμαζολάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει βεσυλική ρεμιμαζολάμη που ισοδυναμεί με 50 mg ρεμιμαζολάμης.
Συγκέντρωση μετά την ανασύσταση (5 mg/mL)
Συγκέντρωση μετά την αραιώση: 1 ή 2 mg/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Δεξτράνη 40 για ένεση, λακτόζη μονοϋδρική, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για ένεση/έγχυση
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και αραιώση
Μόνο για μία χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1505/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Γυάλινο φιαλίδιο 12mL

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Byfavo 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα
ρεμμαζολάμη
Ενδοφλέβια μετά την ανασύσταση και αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Byfano 20 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ρεμιμαζολάμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Byfano και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Byfano
3. Πώς χορηγείται το Byfano
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Byfano
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Byfano και ποια είναι η χρήση του

Το Byfano είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ρεμιμαζολάμη. Η ρεμιμαζολάμη ανήκει σε μια κατηγορία ουσιών που είναι γνωστές ως βενζοδιαζεπίνες.

Το Byfano είναι κατασταλτικό φάρμακο που χορηγείται πριν από ιατρική εξέταση ή επέμβαση για να σας χαλαρώσει και να σας προκαλέσει υπνηλία (καταστολή).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Byfano

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Byfano εάν:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεμιμαζολάμη ή σε άλλες βενζοδιαζεπίνες (όπως η μιδαζολάμη) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- πάσχετε από ασταθή μορφή μιας πάθησης που ονομάζεται μυασθένεια gravis (αδυναμία των μυών) κατά την οποία οι θωρακικοί μύες που βοηθούν στην αναπνοή είναι εξασθενημένοι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Byfano εάν πάσχετε από κάποια σοβαρή νόσο ή πάθηση και, ειδικότερα, εάν:

- έχετε πολύ χαμηλή ή πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση ή λιποθυμικές τάσεις
- έχετε καρδιακά προβλήματα, ειδικότερα πολύ αργό ή/και ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (αρρυθμίες)
- έχετε αναπνευστικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή
- έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- πάσχετε από μυασθένεια gravis, μια πάθηση κατά την οποία οι μύες σας είναι εξασθενημένοι.
- παίρνετε τακτικά ναρκωτικά ψυχαγωγικής χρήσης ή είχατε προβλήματα με τη χρήση ναρκωτικών στο παρελθόν.

Το Byfano μπορεί να προκαλέσει προσωρινή απώλεια μνήμης. Ο ιατρός σας θα εκτιμήσει την κατάστασή σας πριν φύγετε από το νοσοκομείο ή την κλινική και θα σας δώσει τις κατάλληλες συμβουλές.

Παιδιά και έφηβοι

Το Byfano δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Byfano

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδίως:

- οπιοειδή (όπου περιλαμβάνονται αναλγητικά όπως μορφίνη, φαιντανύλη και κωδεΐνη ή ορισμένα αντιβηχικά φάρμακα ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο θεραπείας υποκατάστασης)
- αντιψυχωσικά (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών νόσων)
- αγχολυτικά (ηρεμιστικά ή φάρμακα που μειώνουν την ανησυχία)
- φάρμακα που προκαλούν καταστολή (για παράδειγμα τεμαζεπάμη ή διαζεπάμη)
- αντικαταθλιπτικά (φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- ορισμένα αντισταμινικά (φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργίας)
- ορισμένα αντιυπερτασικά (φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, καθώς η ταυτόχρονη χρήση περισσότερων του ενός μπορεί να μεταβάλλει την επίδραση των λαμβανόμενων φαρμάκων.

Το Byfano με οινόπνευματώδη

Το οινόπνευμα μπορεί να μεταβάλλει την επίδραση του Byfano. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας:

- σχετικά με την ποσότητα οινόπνευματος που καταναλώνετε συνήθως ή εάν είχατε ποτέ προβλήματα με την κατανάλωση οινόπνευματος.

Μην καταναλώνετε οινόπνευμα 24 ώρες πριν σας χορηγηθεί το Byfano.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Byfano εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Εάν είστε θηλάζουσα μητέρα, μην θηλάζετε για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Byfano προκαλεί υπνηλία, απώλεια μνήμης και επηρεάζει την ικανότητα συγκέντρωσής σας.

Παρότι οι επιδράσεις αυτές εξασθενούν ταχέως, δεν πρέπει να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου οι επιδράσεις αυτές εξαφανιστούν πλήρως. Ρωτήστε τον ιατρό σας πότε μπορείτε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα ξανά.

Το Byfano περιέχει δεξτράνη 40 για ένεση.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 79,13 mg δεξτράνης 40 για ένεση σε κάθε φιαλίδιο. Σε σπάνιες περιπτώσεις η δεξτράνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα ή έχετε τάση για λιποθυμία, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

3. Πώς χορηγείται το Byfano

Ο ιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση για εσάς.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης η αναπνοή σας, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή σας πίεση θα παρακολουθούνται και ο ιατρός θα προσαρμόσει τη δόση, εφόσον απαιτείται.

Ο ιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας χορηγήσουν το Byfano με ένεση στη φλέβα (ροή του αίματος) πριν και κατά τη διάρκεια της ιατρικής εξέτασης ή της επέμβασης. Το Byfano αναμειγνύεται με φυσιολογικό ορό για την παρασκευή διαλύματος πριν από τη χρήση του.

Μετά την επέμβαση

Ο ιατρός σας ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για μικρό χρονικό διάστημα μετά την καταστολή προκειμένου να βεβαιωθεί ότι αισθάνεστε καλά και είστε έτοιμοι να επιστρέψετε στο σπίτι σας.

Εάν σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα Byfano

Εάν σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα Byfano, ενδέχεται να παρουσιάσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- μπορεί να αισθανθείτε ζάλη
- μπορεί να νιώσετε σύγχυση
- μπορεί να αισθανθείτε υπνηλία
- η όρασή σας μπορεί να γίνει θολή ή να εμφανίσετε ακούσιες κινήσεις των ματιών (χαοτικές κινήσεις των βολβών)
- μπορεί να νιώσετε ταραχή
- μπορεί να αισθανθείτε αδυναμία
- η αρτηριακή σας πίεση μπορεί να πέσει
- ο καρδιακός ρυθμός σας μπορεί να επιβραδυνθεί
- η αναπνοή σας μπορεί να γίνει αργή και κοφτή
- μπορεί να χάσετε τις αισθήσεις σας

Ο ιατρός σας γνωρίζει πώς να αντιμετωπίσει αυτές τις καταστάσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Ασυνήθιστα αργή ή κοφτή αναπνοή (και χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα)

Συχνές (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- Κεφαλαλγία
- Αίσθημα ζάλης
- Αργός καρδιακός ρυθμός
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αδιαθεσία (έμετος)

Όχι συχνές (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 100 άτομα)

- Υπνηλία
- Αίσθημα κρύου
- Ρίγη
- Λόξιγκας

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- ξαφνική, σοβαρή αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο προσάρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Byfano

Οι επαγγελματίες στο νοσοκομείο ή στην κλινική είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη του φαρμάκου.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία και στην επισήμανση του φιαλιδίου. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία από 20°C έως 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη (βλ. ενότητα ΠΧΠ 6.3).

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Byfano

- Η δραστική ουσία είναι η ρεμιμαζολάμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει βεσυλική ρεμιμαζολάμη που ισοδυναμεί με 20 mg ρεμιμαζολάμης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 2,5 mg ρεμιμαζολάμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Δεξτράνη 40 για ένεση
 - Λακτόζη μονοϋδρική
 - Υδροχλωρικό οξύ
 - Υδροξείδιο του νατρίου

Βλ. παράγραφο 2. «Το Byfano περιέχει δεξτράνη 40 για ένεση».

Εμφάνιση του Byfano και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Byfano είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας

Συσκευασία 10 φιαλιδίων

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Γερμανία

Παρασκευαστής
 PAION Netherlands B.V.
 Vogt 21
 6422 RK Heerlen
 Κάτω Χώρες

PAION Deutschland GmbH
 Heussstraße 25
 52078 Aachen
 Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.	Suomi/Finland PAION Deutschland GmbH

Tel: + 39 02 612 46921	Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κόπρος 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Byfavo 20 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ

Η ανασύσταση πρέπει να γίνεται πριν από τη χρήση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Πριν από τη χρήση διαβάστε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Η ρεμιμαζολάμη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στην πρόκληση καταστολής. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται αδιάλειπτος από επαγγελματία υγείας που δεν συμμετέχει στη διεξαγωγή της επέμβασης και του οποίου μοναδικό καθήκον είναι η παρακολούθηση του ασθενούς. Όλο το προσωπικό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στην ανίχνευση και τη διαχείριση της απόφραξης αεραγωγών, του υποαερισμού και της άπνοιας, περιλαμβανομένης της διατήρησης της βατότητας της αναπνευστικής οδού, του υποστηρικτικού αερισμού και της καρδιαγγειακής ανάνηψης. Η αναπνευστική και καρδιακή λειτουργία του ασθενούς πρέπει να παρακολουθούνται διαρκώς. Φαρμακευτικά προϊόντα ανάνηψης και εξοπλισμός κατάλληλος για την ηλικία και τη διάπληση τους ασθενούς πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα για την αποκατάσταση της βατότητας του αεραγωγού και τον αερισμό με αυτοδιατεινόμενο ασκό και μάσκα. Ένας ανταγωνιστής βενζοδιαζεπίνης (φλουμαζενίλη, φάρμακο που αντισταθμίζει τις επιδράσεις της ρεμιμαζολάμης) πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμος για χορήγηση.

Οδηγίες ανασύστασης

Σημείωση: Κατά τη διάρκεια του χειρισμού, της προετοιμασίας και της χρήσης του Byfavo πρέπει να τηρούνται αυστηρά άσηπτες τεχνικές.

Για την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε αποστειρωμένη βελόνα και αποστειρωμένη σύριγγα 10 mL, αφαιρέστε το πάμα του φιαλιδίου, τρυπήστε το πάμα εισχώρησης υπό γωνία 90° και προσθέστε 8,2 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), κατευθύνοντας τη ροή του φυσιολογικού ορού προς το τοίχωμα του φιαλιδίου. Στριφογυρίστε με ήπιες κινήσεις το φιαλίδιο έως ότου το περιεχόμενό του διαλυθεί πλήρως. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο. Το φιαλίδιο περιέχει τελική συγκέντρωση 2,5 mg/mL ρεμιμαζολάμης.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χορήγηση για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί.

Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι μίας μόνο χρήσης. Κάθε μη χρησιμοποιημένη ποσότητα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Ασυμβατότητες

Το Byfano δεν είναι συμβατό με το γαλακτικό διάλυμα του Ringer (γνωστό και ως σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου ή διάλυμα Hartmann), το οξικό διάλυμα Ringer και το διττανθρακικό διάλυμα Ringer για έγχυση.

Μετά την ανασύσταση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Συμβατότητες

Το ανασυσταθέν Byfano έχει αποδειχθεί ότι είναι συμβατό με τα ακόλουθα ενδοφλέβια διαλύματα χορηγούμενα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής:

- Ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης (5%)
- Ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης (20%)
- Ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης (5%) - χλωριούχου νατρίου (0,45%)
- Διάλυμα Ringers
- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9%)

Η συμβατότητα με άλλα ενδοφλέβια υγρά δεν έχει αξιολογηθεί.

Διάρκεια ζωής

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 20 έως 25°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως εκτός εάν οι χρόνοι ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείουν τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης του προϊόντος αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Byfavo 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για ένεση/έγχυση ρεμιμαζολάμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Byfavo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Byfavo
3. Πώς χορηγείται το Byfavo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Byfavo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Byfavo και ποια είναι η χρήση του

Το Byfavo είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ρεμιμαζολάμη. Η ρεμιμαζολάμη ανήκει σε μια κατηγορία ουσιών που είναι γνωστές ως βενζοδιαζεπίνες. Το Byfavo χορηγείται πριν από επέμβαση για να σας κάνει να χάσετε τις αισθήσεις σας (να κοιμηθείτε).

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Byfavo

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Byfavo εάν:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεμιμαζολάμη ή σε άλλες βενζοδιαζεπίνες (όπως η μιδαζολάμη) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- πάσχετε από ασταθή μορφή μιας πάθησης που ονομάζεται μυασθένεια gravis (αδυναμία των μυών) κατά την οποία οι θωρακικοί μύες που βοηθούν στην αναπνοή είναι εξασθενημένοι.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Byfavo εάν πάσχετε από κάποια σοβαρή νόσο ή πάθηση και, ειδικότερα, εάν:

- έχετε πολύ χαμηλή ή πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση ή λιποθυμικές τάσεις
- έχετε καρδιακά προβλήματα, ειδικότερα πολύ αργό ή/και ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (αρρυθμίες)
- έχετε αναπνευστικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή
- έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- πάσχετε από μυασθένεια gravis, μια πάθηση κατά την οποία οι μύες σας είναι εξασθενημένοι.
- παίρνετε τακτικά ναρκωτικά ψυχαγωγικής χρήσης ή είχατε προβλήματα με τη χρήση ναρκωτικών στο παρελθόν.

Το Byfano μπορεί να προκαλέσει προσωρινή απώλεια μνήμης. Ο ιατρός σας θα εκτιμήσει την κατάστασή σας πριν φύγετε από το νοσοκομείο ή την κλινική και θα σας δώσει τις κατάλληλες συμβουλές.

Ορισμένοι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να εμφανίσουν ξαφνική ψυχική σύγχυση (παραλήρημα) μετά την επέμβαση. Αυτό είναι πιο συχνό σε ασθενείς που έχουν κάνει σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις, είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν προβλήματα μνήμης, έχουν εκτεθεί σε αναισθησία/καταστολή που είναι βαθιά ή/και για μεγάλο χρονικό διάστημα ή έχουν λοιμώξεις. Οι ασθενείς με παραλήρημα μπορεί να δυσκολεύονται να παρακολουθήσουν μια συζήτηση, να μπερδεύονται μερικές φορές περισσότερο από άλλους, να είναι ταραγμένοι και ανήσυχοι ή νυσταγμένοι και πολύ αργοί, και να έχουν ζωντανά όνειρα ή να ακούν θορύβους ή φωνές που δεν υπάρχουν. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει την κατάστασή σας και θα διοργανώσει την απαραίτητη θεραπεία για τη διαχείρισή της.

Οι βενζοδιαζεπίνες μερικές φορές προκαλούν αποτελέσματα τα οποία είναι αντίθετα από αυτά για τα οποία προορίζεται το φάρμακο. Μπορεί να τα ακούσετε αυτά να αναφέρονται ως «παράδοξα» αποτελέσματα. Περιλαμβάνουν π.χ. επιθετική συμπεριφορά, ταραχή, άγχος. Αυτά είναι πιο συχνά σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας όταν λαμβάνουν υψηλές δόσεις του φαρμάκου ή όταν το φάρμακο χορηγείται γρήγορα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Byfano δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Byfano

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδίως:

- οπιοειδή (όπου περιλαμβάνονται αναλγητικά όπως μορφίνη, φαιντανύλη και κωδεΐνη ή ορισμένα αντιβηχικά φάρμακα ή φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο θεραπείας υποκατάστασης)
- αντιψυχωσικά (φάρμακα για τη θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών νόσων)
- αγχολυτικά (ηρεμιστικά ή φάρμακα που μειώνουν την ανησυχία)
- φάρμακα που προκαλούν καταστολή (για παράδειγμα τεμαζεπάμη ή διαζεπάμη)
- αντικαταθλιπτικά (φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- ορισμένα αντισταμινικά (φάρμακα για τη θεραπεία αλλεργίας)
- ορισμένα αντιυπερτασικά (φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης)

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, καθώς η ταυτόχρονη χρήση περισσότερων του ενός μπορεί να μεταβάλλει την επίδραση των λαμβανόμενων φαρμάκων.

Το Byfano με οινόπνευματόδη

Το οινόπνευμα μπορεί να μεταβάλλει την επίδραση του Byfano. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας πόσο αλκοόλ πίνετε τακτικά ή εάν είχατε προβλήματα με τη χρήση αλκοόλ.

Μην καταναλώνετε οινόπνευμα 24 ώρες πριν σας χορηγηθεί το Byfano.

Κύηση και θηλασμός

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το Byfano εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος. Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος, ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.

Εάν είστε θηλάζουσα μητέρα, μην θηλάζετε για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Byfano προκαλεί υπνηλία, απώλεια μνήμης και επηρεάζει την ικανότητα συγκέντρωσής σας. Παρότι οι επιδράσεις αυτές εξασθενούν ταχέως, δεν πρέπει να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου οι επιδράσεις αυτές εξαφανιστούν πλήρως. Ρωτήστε τον ιατρό σας πότε μπορείτε να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα ξανά.

Το Byfano περιέχει δεξτράνη 40 για ένεση.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 198 mg δεξτράνης 40 για ένεση σε κάθε φιαλίδιο. Σε σπάνιες περιπτώσεις η δεξτράνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα ή έχετε τάση για λιποθυμία, ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

3. Πώς χορηγείται το Byfano

Ο ιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση για εσάς.

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης η αναπνοή σας, ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή σας πίεση θα παρακολουθούνται και ο ιατρός θα προσαρμόσει τη δόση, εφόσον απαιτείται.

Ο ιατρός ή ο νοσοκόμος θα σας χορηγήσουν το Byfano με ένεση στη φλέβα (ροή του αίματος) πριν και κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Το Byfano αναμειγνύεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου για την παρασκευή διαλύματος πριν από τη χρήση του. Μπορεί να χρειαστείτε πολλά φάρμακα για να σας κρατούν κοιμισμένους, χωρίς πόνο, για να αναπνέετε καλά και να έχετε σταθερή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός θα αποφασίσει ποια φάρμακα χρειάζεστε.

Ο χρόνος ανάρρωσης μετά το τέλος της χορήγησης αναμένεται να είναι 12–15 λεπτά.

Εάν σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα Byfano

Εάν σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα Byfano, ενδέχεται να παρουσιάσετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- η αρτηριακή σας πίεση μπορεί να πέσει
- ο καρδιακός ρυθμός σας μπορεί να επιβραδυνθεί
- η αναπνοή σας μπορεί να γίνει αργή και κοφτή

Ο ιατρός σας γνωρίζει πώς να αντιμετωπίσει αυτές τις καταστάσεις.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αργός καρδιακός ρυθμός
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Αδιαθεσία (έμετος)

Συχνές (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα ταραχής
- Κεφαλαλγία
- Αίσθημα ζάλης
- Ασυνήθιστα αργή ή κοφτή αναπνοή (και χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα)
- Παρατεταμένη υπνηλία ή απώλεια των αισθήσεων μετά την επέμβαση
- Ρίγη

Όχι συχνές (ενδέχεται να παρατηρηθούν σε έως 1 στα 100 άτομα)

- Λόξιγκας
- Μη φυσιολογική θέση της γλώσσας στο στόμα (ψηλότερα, προς τον ουρανίσκο και πιο πίσω στο στόμα από ό,τι συνήθως)
- Αίσθημα κρύου

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Ξαφνική, σοβαρή αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο προσάρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Byfano

Οι επαγγελματίες στο νοσοκομείο ή στην κλινική είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη του φαρμάκου.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία και στην επισήμανση του φιαλιδίου. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία από 20°C έως 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη (βλ. ενότητα ΠΧΠ 6.3).

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμό.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Byfano

- Η δραστική ουσία είναι η ρεμιμαζολάμη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει βεσυλική ρεμιμαζολάμη που ισοδυναμεί με 50 mg ρεμιμαζολάμης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 2,5 mg ρεμιμαζολάμης, η οποία αραιώνεται περαιτέρω πριν από τη χρήση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την ακριβή ποσότητα που είναι κατάλληλη για εσάς.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Δεξτράνη 40 για ένεση
 - Λακτόζη μονοϋδρική
 - Υδροχλωρικό οξύ
 - Υδροξείδιο του νατρίου

Βλ. παράγραφο 2. «Το Byfano περιέχει δεξτράνη 40 για ένεση».

Εμφάνιση του Byfano και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Byfano είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος για ένεση/έγχυση (κόνις για πυκνό διάλυμα).

Μεγάλη συσκευασία
Συσκευασία 10 φιαλιδίων

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία

Παρασκευαστής

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Κάτω Χώρες

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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	România BGP Products SRL

Tel: + 49 800 4453 4453	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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <{MM/EEEE}>

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Byfavo 50 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς ένεση/έγχυση

ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΡΗΣΗ

Η ανασύσταση και η περαιτέρω αραίωση πρέπει να γίνεται πριν από τη χρήση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Πριν από τη χρήση διαβάστε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ).

Η ρεμιμαζολάμη πρέπει να δίνεται σε νοσοκομεία ή επαρκώς εξοπλισμένες μονάδες ημερήσιας θεραπείας από ιατρούς εκπαιδευμένους στην αναισθησία.

Οι κυκλοφορικές και αναπνευστικές λειτουργίες θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς (π.χ. ΗΚΓ, παλμική οξυμετρία) και οι εγκαταστάσεις για τη συντήρηση της βατότητας των αεραγωγών, ο τεχνητός αερισμός και άλλες εγκαταστάσεις ανάνηψης θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμες ανά πάσα στιγμή.

Οδηγίες χρήσης

Γενικές προφυλάξεις

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η ανασύσταση και η αραίωση του προϊόντος θα πρέπει να γίνονται με άσηπτες τεχνικές. Μετά το άνοιγμα, το περιεχόμενο του φιαλιδίου θα πρέπει να

χρησιμοποιηθεί αμέσως (Ενότητα 6.3 της ΠΧΠ). Για να αποφευχθεί ο σχηματισμός πυρήνων, η βελόνα θα πρέπει να εισάγεται σε γωνία 45–60° με το άνοιγμα του άκρου της βελόνας στραμμένο προς τα επάνω (δηλαδή μακριά από το πόμα), κάτι που μερικές φορές αναφέρεται ως «λοξοτομή προς τα επάνω». Εφαρμόζεται μικρή πίεση και η γωνία αυξάνεται σταδιακά καθώς η βελόνα εισέρχεται στο φιαλίδιο. Η βελόνα πρέπει να βρίσκεται σε γωνία 90° ακριβώς τη στιγμή που η λοξότμηση της βελόνας περνά μέσα από το πόμα.

Οδηγίες ανασύστασης

Το Byfano θα πρέπει να ανασυσταθεί προσθέτοντας 10 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) και να ανακινηθεί απαλά μέχρι να διαλυθεί πλήρως η κόνις. Το ανασυσταθέν Byfano θα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοιχτού κίτρινου χρώματος. Το διάλυμα πρέπει να απορριφθεί εάν παρατηρηθούν ορατά σωματίδια ή αποχρωματισμός.

Οδηγίες αραιώσης

Για τη χορήγηση, το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να αραιωθεί επιπλέον. Ο κατάλληλος όγκος του ανασυσταθέντος διαλύματος ρεμιμαζολάμης πρέπει να αποσυρθεί από το(τα) φιαλίδιο(α) και να προστεθεί σε σύριγγα ή σάκο έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προκειμένου να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 1-2 mg/ml ρεμιμαζολάμης (πίνακας 2).

Πίνακας 2 Οδηγίες αραιώσης

Ανασυσταθέν διάλυμα	Τελική συγκέντρωση 2 mg/ml	Τελική συγκέντρωση 1 mg/ml
5 mg/mL (50 mg ανασυσταθέντα με 10 mL)	Αραιώστε 10 mL ανασυσταθέντος διαλύματος με 15 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%)	Αραιώστε 10 mL ανασυσταθέντος διαλύματος με 40 mL ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου (0,9%)

Χορήγηση με άλλα υγρά

Μετά την ανασύσταση και αραιώση του Byfano για χρήση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου (0,9 %), έχει αποδειχθεί συμβατότητα με:

Διάλυμα γλυκόζης 5% για ενδοφλέβια έγχυση

Διάλυμα γλυκόζης 20% κατ' όγκο για έγχυση

Διάλυμα χλωριούχου νατρίου, 45% κατ' όγκο και διάλυμα γλυκόζης 5% κατ' όγκο για έγχυση

Διάλυμα Ringers (χλωριούχο νάτριο 8,6 g/L, χλωριούχο κάλιο 0,3 g/L, διϋδρικό χλωριούχο ασβέστιο 0,33 g/L)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης με φαρμακευτικά προϊόντα διαφορετικά από εκείνα τα υγρά που περιγράφονται στην παρούσα ενότητα.

Ασυμβατότητες

Ασυμβατότητες ανάμεσα στο Byfano και συγχωρηγούμενα διαλύματα μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα καθίζηση/θολότητα που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη της περιοχής αγγειακής πρόσβασης. Το Byfano δεν είναι συμβατό με το γαλακτικό διάλυμα του Ringer (γνωστό και ως σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου ή διάλυμα Hartmann), το οξικό διάλυμα Ringer και το διττανθρακικό διάλυμα Ringer για έγχυση και άλλα αλκαλικά διαλύματα, δεδομένου ότι η διαλυτότητα του προϊόντος είναι χαμηλή σε pH 4 ή υψηλότερο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να συγχωρηγείται μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο «Χορήγηση με άλλα υγρά» παρακάτω.

Σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 20 έως 25°C.

Από μικροβιολογικής απόψεως, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν

χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης του προϊόντος αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.