

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Byfavo 20 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää remimatsolaamibesylaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa remimatsolaamia. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 2,5 mg remimatsolaamia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 79,13 mg dekstraani 40:tä injektiota varten.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Remimatsolaami on tarkoitettu aikuisille toimenpiteen aikaiseen sedaatioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Remimatsolaamia saavat antaa vain sedaatioon perehtyneet lääkärit. Erillisen terveydenhuollon ammattilaisen on valvottava potilasta eikä hän osallistu toimenpiteen suorittamiseen. Hänen ainoana tehtävänä on potilaan seuranta. Kyseisen henkilön on oltava koulutettu havaitsemaan ja hoitamaan hengitysteiden tukkeutuminen, hypoventilaatio ja apnea, mukaan lukien ilmäteiden pitäminen avoimina, avustettu ventilaatio ja kardiiovaskulaarinen elvytys. Potilaan hengitys- ja sydäntoimintoja on seurattava jatkuvasti. Elvytyslääkevalmisteita sekä ikään ja kokoon sopivia laitteita ilmäteiden avoimuuden palauttamiseksi ja pussi-/venttiili-/maskiventilaatiota varten on oltava välittömästi saatavilla. Bentsodiatsepiinin vastavaikuttajalääkettä (flumatseniilia) on oltava välittömästi käytettävissä.

### Annostus

Remimatsolaami on titrattava yksilöllisesti tehokkaaseen annokseen, jolla saavutetaan haluttu sedaation syvyys mahdollisimman vähin haittavaikutuksin (ks. taulukko 1). Lisäannoksia voidaan antaa tarpeen mukaan halutun sedaatiotason aikaansaamiseksi tai ylläpitämiseksi. Sedatiivisen vaikutuksen perusteellisesta arvioimisesta varten on odotettava vähintään kaksi minuuttia ennen lisäännosta. Jos viisi annosta remimatsolaamia 15 minuutin kuluessa ei johda haluttuun sedaatiotasoon, on harkittava ylimääräistä tai muuta sedatiivia. Remimatsolaamiin liittyy sedaation nopea alkaminen ja lyhyt kesto. Kliinisissä tutkimuksissa sedaatiohuippu ilmaantui 3–3,5 minuutin

kuluttua aloitusboluksesta, ja potilaat saavuttivat täydellisen vireyden 12–14 minuutin kuluttua viimeisestä remimatsolaamiannoksesta.

Samanaikaisesti annettavien opioidilääkevalmisteiden tiedetään lisäävän remimatsolaamin sedatiivista vaikutusta ja vähentävän hengitysvastetta hiilidioksidistimulaatioon (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

**Taulukko 1: Annostusohjeet aikuisille\***

	<b>Aikuiset &lt; 65-vuotiaat</b>	<b>Iäkkäät ≥ 65-vuotiaat tai joiden ASA-PS<sup>#</sup>-luokitus on III– IV tai paino &lt; 50 kg</b>
<b>Toimenpidesedaatio opioidilla**</b>	<u>Induktio</u> Anna opioidi* Odota 1–2 minuuttia Aloitusannos: Injektio: 5 mg (2 ml) yli 1 minuutin ajan Odota 2 minuuttia  <u>Ylläpito/titraus</u> Injektio: 2,5 mg (1 ml) 15 sekunnin aikana  Kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäiskokonaisannos oli 33 mg.	<u>Induktio</u> Anna opioidi* Odota 1–2 minuuttia Aloitusannos: Injektio: 2,5–5 mg (1–2 ml) 1 minuutin aikana Odota 2 minuuttia  <u>Ylläpito/titraus</u> Injektio: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) 15 sekunnin aikana  Kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäiskokonaisannos oli 17,5 mg.
<b>Toimenpidesedaatio ilman opioideja</b>	<u>Induktio</u> Injektio: 7 mg (2,8 ml) 1 minuutin aikana Odota 2 minuuttia  <u>Ylläpito/titraus</u> Injektio: 2,5 mg (1 ml) 15 sekunnin aikana  Kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäiskokonaisannos oli 33 mg.	<u>Induktio</u> Injektio: 2,5–5 mg (1–2 ml) 1 minuutin aikana Odota 2 minuuttia  <u>Ylläpito/titraus</u> Injektio: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) 15 sekunnin aikana  Kliinisissä tutkimuksissa annettu enimmäiskokonaisannos oli 17,5 mg.

\* Opioideja, keskushermostoa lamaavia aineita, alkoholia tai bentsodiatsepiineja samanaikaisesti käyttäville potilaille, ks. kohta 4.4.

\*\* Esim. 50 mikrogrammaa fentanylä tai asianmukaisesti pienennetty annos iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille. Ks. kliinisissä tutkimuksissa annetut fentanylannokset kohdasta 5.1.

# American Society of Anesthesiologists Physical Status

### Erityispotilasryhmät

*Iäkkäät potilaat, American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III–IV -potilaat ja alle 50-kiloiset potilaat*

Iäkkäät potilaat ja ASA-PS III–IV -potilaat voivat olla herkempiä sedatiivien vaikutuksille. Ennen remimatsolaamin antamista on erityisen tärkeää arvioida huolellisesti ≥ 65-vuotiaiden, ASA-PS III–IV -potilaiden ja erityisesti pienipainoisten (< 50 kg) yleiskuntoa, kun päätetään näiden potilaiden annoksen yksilöllisestä mukauttamisesta (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen mukauttaminen ei ole tarpeen minkäänasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa (mukaan lukien potilaat, joiden glomerulaarinen suodatusnopeus [GFR] on < 15 ml/min).

### *Maksan vajaatoiminta*

Remimatsolaamia metaboloivaa entsyymiä (karboksyylisteraasi-1 [CES-1]) esiintyy pääasiassa maksassa, ja maksan vajaatoiminnan vaikeusaste vaikuttaa remimatsolaamin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Annoksen mukauttamista ei tarvita potilaille, joilla on lievä (Child–Pugh-luokitus 5 ja 6) tai kohtalainen (Child–Pugh-luokitus 7–9) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokitus 10–15; tietoa vain kolmesta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa) kliiniset vaikutukset voivat olla voimakkaampia ja pitkäkestoisempia kuin terveillä potilailla. Annoksen mukauttamista ei tarvita, mutta titrausannosten ajoitukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota, ja remimatsolaami on huolellisesti titrattava vaikuttavaan annokseen (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Remimatsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Remimatsolaami on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Remimatsolaami on ennen käyttöä saatettava käyttökuntoon 0,9-prosenttisella natriumkloridi-injektioliuoksella.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen sen antoa ja antamisesta muiden nesteiden kanssa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epästabiili myasthenia gravis.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Sydämeen ja hengitykseen liittyvät haittavaikutukset

Remimatsolaamin käytöstä on raportoitu sydämeen ja hengitykseen liittyviä haittavaikutuksia, kuten hengityslamaa, bradykardiaa ja hypotensiota. Remimatsolaamin antoon voi liittyä hetkellisesti tihentynyt sydämen syke (10–20 lyöntiä minuutissa), joka alkaa jo 30 sekunnin kuluttua antamisen aloittamisesta (vastaa remimatsolaamin enimmäispitoisuuden ajankohtaa), kunnes lyöntitiheys palautuu ennalleen 30 minuutin kuluessa lääkkeenannon päättymisestä. Tihentyneeseen sydämen sykkeeseen liittyy verenpaineen laskua, mikä saattaa sekoittaa sydämen sykkeen QT-korjausta. Tämä ilmenee pienenä pidennyksenä QTcF-ajassa ensimmäisten minuuttien aikana annon jälkeen. Erityistä huomiota on kiinnitettävä iäkkäisiin potilaisiin ( $\geq 65$ -vuotiaat), potilaisiin, joilla on hengitysvaikeuksia ja/tai sydämen toimintahäiriö, tai potilaisiin, joiden yleinen terveydentila on huonontunut (ks. kohta 4.2).

### Opioidien samanaikainen käyttö

Remimatsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi johtaa syvään sedaatioon, hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Opioidia pitkäaikaan käyttäneiden potilaiden kohdalla on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä opioidien vaikutusten ei pidä olettaa heikkenevän (ks. kohta 4.5).

### Alkoholin/keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö

Remimatsolaamin samanaikaista käyttöä alkoholin ja/tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa on vältettävä. Alkoholinkäyttöä pitää välttää 24 tuntia ennen remimatsolaamin antamista. Samanaikainen käyttö voi lisätä remimatsolaamin kliinisiä vaikutuksia, mukaan lukien mahdollinen voimakas sedaatio tai kliinisesti merkityksellinen hengityslama (ks. kohta 4.5).

## Keskushermostoa lamaavien aineiden pitkäaikainen käyttö

Potilaat, jotka saavat pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa (esim. unettomuuteen tai ahdistuneisuushäiriöihin), saattavat kehittää sietokyvyn remimatsolaamin sedatiivisille vaikutuksille. Tämän vuoksi saatetaan tarvita suurempaa kumulatiivista remimatsolaamiannosta halutun sedaatiotason saavuttamiseksi. On suositeltavaa noudattaa kohdan 4.2 titrausohjeita ja titrata potilaan sedaatiovasteen mukaan, kunnes haluttu sedaatiopsyvyys saavutetaan (ks. kohta 4.5).

## Seuranta

Remimatsolaamia saavat antaa vain sedaatioon perehtyneet lääkärit, jotka eivät osallistu toimenpiteen suorittamiseen, hengityksen ja kardiovaskulaarisen toiminnan seurantaan ja tukemista varten täysin varustetussa ympäristössä. Remimatsolaamia antavalla henkilöstöllä on oltava riittävä koulutus odotettavissa olevien haittavaikutusten havaitsemiseen ja hoitamiseen, kuten sydänelvytykseen (ks. kohta 4.2). Potilaita on seurattava tiiviisti toimenpiteen aikana ja sen jälkeen hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Lääkärin pitää myös olla tietoinen tyypillisestä ajasta, joka kuluu potilaiden palautumiseen kliinisissä tutkimuksissa käytetyn remimatsolaamin ja samanaikaisesti annetun opioidin vaikutuksista (ks. kohta 5.1). Aika voi vaihdella yksittäisillä potilailla. Potilaita on seurattava tiiviisti, kunnes terveydenhuollon ammattilainen arvioi heidän palautuneen riittävästi.

## Muistinmenetys

Remimatsolaami voi aiheuttaa anterogradista muistinmenetystä. Pitkittynyt muistinmenetys voi aiheuttaa ongelmia toimenpiteen jälkeen kotiutettavilla avohoitopotilailla. Kun potilas on saanut remimatsolaamia, lääkärin on arvioitava potilas ja kotiutettava hänet sairaalasta tai vastaanotolta vain, kun potilas on saanut asianmukaista neuvontaa ja tukea.

## Maksan vajaatoiminta

Kliiniset vaikutukset voivat olla voimakkaampia ja pitkäkestoisempia heikentyneen puhdistuman vuoksi potilailla, jotka kärsivät vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (ks. kohta 5.2). Titrausannosten ajoitukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota (ks. kohta 4.2). Nämä potilaat voivat olla alttiimpia hengityslamalle (ks. kohta 4.8).

## Myasthenia gravis

Eryistä varovaisuutta on noudatettava, kun remimatsolaamia annetaan myasthenia gravis -potilaalle (ks. kohta 4.3).

## Huumaus- ja lääkeaineiden väärinkäyttö ja fyysinen riippuvuus

Remimatsolaamin päihdekäyttö on mahdollista ja aiheuttaa riippuvuutta. Tämä on huomioitava remimatsolaamia määrättäessä ja annettaessa, jos arvellaan, että väärinkäytön riski on tavallista suurempi.

## Apuaineet

### *Dekstraani*

Tämä lääkevalmiste sisältää 79,13 mg dekstraani 40:tä injektioita varten yhdessä injektiopullossa. Dekstraani voi aiheuttaa anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita joillekin potilaille.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakokineettiset lääkevaikutukset

Remimatsolaami metaboloituu tyypin 1A CES:n välityksellä. Lääkkeiden yhteisvaikutusten *in vivo* -tutkimusta ei ole tehty. *In vitro* -tiedot on tiivistetty kohdassa 5.2.

### Farmakodynaamiset lääkevaikutukset

#### *Syventynyt sedaatio keskushermostoa lamaavien aineiden ja opioidien kanssa*

Remimatsolaamin antaminen yhtäaikaisesti opioidien ja keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, kanssa todennäköisesti vahvistaa sedaatiota ja kardiorespiratorista lamaa. Esimerkkejä ovat opiaattijohdannaiset (joita käytetään kipulääkkeinä, antitussiiveina tai korvaushoidoissa), psykoosilääkkeet, muut bentsodiatsepiinit (joita käytetään anksiolyytteina tai unilääkkeinä), barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti, sedatiiviset masennuslääkkeet, perinteiset H1-antihistamiinit ja keskushermostoon vaikuttavat antihypertensiiviset lääkeaineet.

Remimatsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi johtaa syvään sedaatioon ja hengityslamaan. Potilaita on seurattava hengityslaman ja sedaation syventymisen varalta (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Alkoholinkäyttöä on vältettävä 24 tuntia ennen remimatsolaamin antamista, koska se voi merkittävästi lisätä remimatsolaamin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) remimatsolaamin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Byfavon käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö remimatsolaami ja sen päämetaboliitti (CNS7054) ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet remimatsolaamin ja CNS7054:n erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Vastasyntyneille/imeväisille aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois, joten remimatsolaamin antamista imettäville äideille pitäisi välttää. Jos remimatsolaamin antaminen on tarpeen, on suositeltavaa keskeyttää imetys 24 tunnin ajaksi lääkkeenannon jälkeen.

### Hedelmällisyys

Remimatsolaamin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutusta suvunjatkamiseen tai hedelmällisyyteen remimatsolaamihoidon yhteydessä (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remimatsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ennen remimatsolaamin antamista potilasta on kehotettava välttämään ajoneuvolla ajamista tai koneiden käyttöä, kunnes hän on täysin palautunut. On lääkärin päätettävissä, milloin potilas voi palata kotiin tai jatkaa normaaleja toimintoja. Päätöksenteon perustana käytetään tietoja palautumisesta keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). On suositeltavaa, että potilas saa asianmukaista neuvontaa ja tukea kotiutuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset potilailla, jotka saavat remimatsolaamia laskimoon, ovat hypotensio (37,2 %), hengityslama (13,1 %) ja bradykardia (6,8 %). Näiden haittavaikutusten esiintymisen hallitsemiseksi kliinisessä käytännössä on huolehdittava varotoimista (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille saattamisen jälkeen havaitut toimenpidesedaatiassa laskimoon annettavaan remimatsolaamiin liittyvät haittavaikutukset on esitetty taulukossa 2 MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaisesti. Jokaisessa esiintyvyydenluokituksessa haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden järjestyksessä. Esiintyvyydenluokitukset ovat seuraavat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko**

Immuunijärjestelmä Tuntematon	Anafylaktiset reaktiot
Hermosto Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Päänsärky Huimaus Uneliaisuus
Sydän Yleinen	Bradykardia <sup>1*</sup>
Verisuonisto Hyvin yleinen	Hypotensio <sup>2*</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen Melko harvinainen	Hengityslama <sup>3*</sup> Hikka
Ruoansulatuselimistö Yleinen Yleinen	Pahoinvointi Oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Melko harvinainen Melko harvinainen	Vilunväristykset Palelu

<sup>1</sup> Bradykardia kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: bradykardia, sinusbradykardia ja hidastunut sydämen syke.

<sup>2</sup> Hypotensio kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: hypotensio, diastolinen hypotensio, verenpaineen lasku, systolisen verenpaineen lasku ja diastolisen verenpaineen lasku.

<sup>3</sup> Hengityslama kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: hypoksia, hengitystiheyden hidastuminen, hengitysasidoosi, bradypnea, hengenahdistus, pienentynyt happisaturaatio, poikkeavat hengityssänet, hypopnea, hengityslama ja hengitysvaikeudet.

\* Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Raportoidut haittavaikutukset hypotensio, hengityslama ja bradykardia ovat lääketieteellisiä käsitteitä, jotka kattavat joukon tapahtumia (ks. alaviitteet 1–3 taulukossa 2); niiden haittavaikutusten esiintyvyys, joita raportoitiin vähintään yhdellä prosentilla remimatsolaamia saaneista potilaista, on kuvattu taulukossa 3 vaikeusasteen mukaan:

### Taulukko 3: Valikoidut haittavaikutukset:

Haittavaikutus Raportoidun tapahtuman termi	Lievä	Kohtalainen	Vaikea
Bradykardia			
Bradykardia	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotensio			
Hypotensio	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolinen hypotensio	8,7 %	0	0
Hengityslama			
Hypoksia	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Hengitystiheyden hidastuminen	1,5 %	0,4 %	0

#### Muut erityispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat ja ASA-PS III–IV -potilaat*

Kontrolloiduissa toimenpidesedaatiotutkimuksissa  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla oli enemmän tapahtumia, jotka ryhmitellään hypotensioon (47,0 % vs. 33,3 %) ja hengityslamaan (22,8 % vs. 9,0 %) kuin alle 65-vuotiailla potilailla. ASA-PS III–IV -potilailla myös hypotensio (43,6 % vs. 35,6 %) ja hengityslama (17,6 % vs. 11,8 %) olivat yleisempiä kuin ASA-PS I–II -potilailla. Korkeampaan ikään ja korkeampaan ASA-PS-luokitukseen ei liittynyt muita yleisempää bradykardiaa. Ks. myös kohta 4.2 ja 4.4.

##### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Hengityslamaa (hypoksia/alentunut happisaturaatio) raportoitiin sellaisista kahdeksasta kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavasta potilaasta kahdella ja kolmesta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavasta potilaasta yhdellä, jotka osallistuivat erityiseen tutkimukseen, jossa arvioitiin remimatsolaamia maksan vajaatoiminnassa. Katso myös kohta 4.2.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

Remimatsolaamin yliannostuksen oireiden oletetaan olevan sen farmakologisten vaikutusten jatke, ja niitä voi esiintyä yhdessä yhden tai useamman seuraavan merkin ja oireen kanssa: huimaus, sekavuus, uneliaisuus, sumentunut näkö tai nystagmus, levottomuus, voimattomuus, hypotensio, bradykardia, hengityslama ja kooma.

#### Yliannostuksen hoito

Potilaan elintoimintoja on seurattava, ja potilaan kliinisen tilan niin vaatiessa on aloitettava tukitoimenpiteet, mukaan lukien ilmesteiden turvaaminen, riittävän ventilaation ja asianmukaisen laskimoyhteyden varmistaminen. Potilaat saattavat tarvita oireidenmukaista hoitoa erityisesti kardiorespiratoristen tai keskushermostoon liittyvien vaikutusten vuoksi.

Flumatseniili, erityinen bentsodiatsepiinireseptorin antagonistin, on tarkoitettu bentsodiatsepiinien sedatiivisten vaikutusten täydelliseen tai osittaiseen kumoamiseen, ja sitä voidaan käyttää remimatsolaamin yliannostustilanteissa tai epäiltäessä yliannostusta.



Flumatseniili on tarkoitettu bentsodiatsepiinin yliannostuksen asianmukaisen hoidon lisäksi eikä sen korvaajaksi. Flumatseniili kumoaa ainoastaan bentsodiatsepiinista johtuvat vaikutukset, mutta ei muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden, kuten opioidien, vaikutuksia.

Flumatseniilillä hoidettuja potilaita on seurattava uudelleensedaation, hengityslaman ja muiden bentsodiatsepiinijäämien vaikutusten varalta riittävän ajan hoidon jälkeen. Koska flumatseniilin puoliintumisaika on kuitenkin suurin piirtein sama kuin remimatsolaamilla, flumatseniilin antamisen jälkeisen uudelleensedaation riski on pieni.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, ATC-koodi: N05CD14.

#### Vaikutusmekanismi

Remimatsolaami on erittäin lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiinisedatiivi. Remimatsolaamin vaikutukset keskushermostoon riippuvat laskimoon annetusta annoksesta ja muiden lääkevalmisteiden esiintymisestä tai puuttumisesta. Remimatsolaami sitoutuu voimakkaasti GABA<sub>A</sub>-reseptoreiden (tyypin A gamma-aminovoihappo) bentsodiatsepiinikohtiin, kun taas sen karboksyylihappometaboliitin (CNS7054) herkkyys näille reseptoreille on noin 300 kertaa pienempi. Remimatsolaami ei osoita selkeää valikoivuutta GABA<sub>A</sub>-reseptorin alatyypin välillä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Remimatsolaamin ensisijainen farmakodynaaminen vaikutus on sedaatio.

Sedaatiota havaitaan yksittäisillä 0,05–0,075 mg/kg:n bolusannoksilla terveillä nuorilla aikuisilla 1–2 minuutin kuluttua lääkkeenannosta. Kevyen tai kohtalaisen sedaation induktioon tarvitaan noin 0,2 µg/ml:n pitoisuus plasmassa. Tajunnanmenetystä ilmenee 0,1 mg/kg:n (iäkkäät) tai 0,2 mg/kg:n (terveet nuoret aikuiset) annoksilla, kun pitoisuudet plasmassa ovat noin 0,65 µg/ml. Sedaation syvyys, kesto ja sedaatiosta palautuminen ovat annosriippuvia. Täydellinen vireys saavutettiin 10 minuutissa 0,075 mg/kg:n remimatsolaamiannoksen jälkeen.

Remimatsolaami voi lääkkeen annon jälkeen aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen, joka estää potilaita muistamasta toimenpiteen aikaisia tapahtumia. Brice-kyselytiedot 743:lta remimatsolaamilla hoidetulta potilaalta, jotka arvioitiin 10 minuutin kuluttua siitä, kun potilas tuli täysin vireäksi ja yksi päivä toimenpiteen jälkeen, osoittivat, että 76 prosenttia potilaista ei muistanut toimenpidettä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Remimatsolaamin teho perustui kahteen keskeiseen tutkimukseen (CNS7056-006 ja CNS7056-008) aikuisilla potilailla (18–95-vuotiaita), joiden ASA-PS-luokitus oli I–III ja joille oli suunniteltu tehtäväksi kolonoskopia tai bronkoskopia. Remimatsolaamin turvallisuustietokantaan kuului lisäksi erityinen turvallisuus- ja tehotutkimus (CNS7056-015) ASA-PS III/IV -potilailla.

CNS7056-006 ja CNS7056-008 ovat kaksi vaiheen 3 kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, aktiivi- ja lumekontrolloitua kliinistä tutkimusta aikuisilla potilailla, joille tehdään kolonoskopia tai bronkoskopia. Kaikki potilaat saivat fentanyyliä kivunlievitykseen ennen toimenpidettä ja sen aikana (50 µg tai 75 µg tai pienempi annos iäkkäille/heikkokuntoisille potilaille ja 25 µg:n lisäannokset tarvittaessa vähintään 5 minuutin välein, mutta kuitenkin enintään 200 µg). Potilaat satunnaistettiin saamaan remimatsolaamia, midatsolaamia Yhdysvaltain paikallisesti hyväksytyyn annostuksen mukaisesti, tai lumelääkettä sekä lisähoitona midatsolaamia tutkijan harkinnan mukaisella annostuksella.

Remimatsolaami- ja lumeryhmät kaksoissokkoutettiin, kun taas midatsolaami-hoitoryhmä oli avoin, koska midatsolaamin annostusohjeet olivat erilaiset. Fentanyyli-esilääkityksen jälkeen analgesian varmistamiseksi potilaille annettiin aloitusannos 5,0 mg (2 ml) remimatsolaamia tai vastaava määrä

lumelääkettä 1 minuutin aikana tai 1,75 mg midatsolaamia 2 minuutin aikana (tai 1,0 mg midatsolaamia  $\geq$  60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai kroonisesti sairaille potilaille). Remimatsolaami- ja lumelääkehoitoryhmässä sallittiin 2,5 mg:n (1 ml) lisäannokset vähintään 2 minuutin välein, kunnes riittävä sedaatio saatiin aikaan, ja tarpeen mukaan sedaation ylläpitämiseksi. Midatsolaamia sallittiin 1,0 mg:n lisäannokset kahden minuutin aikana annettuina ja 2 minuutin antovälein (tai 0,5 mg:n annokset  $\geq$  60-vuotiaille, heikkokuntoisille tai kroonisesti sairaille) riittävän sedaation saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

Remimatsolaamin, midatsolaami-lisälääkkeen ja fentanyylin lisäannosten ja kokonaisannosten määrä kuvataan taulukossa 4.

**Taulukko 4: Remimatsolaamin, midatsolaami-lisälääkkeen ja fentanyylin lisäannosten ja kokonaisannosten määrä vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa remimatsolaamia annettiin laskimoon (turvallisuusaineisto)**

Parametri (keskiarvo $\pm$ keskihajonta)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimatsolaami (N = 296)	Midatsolaami (N = 102)	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke) (N = 60)	Remimatsolaami (N = 303)	Midatsolaami (N = 69)	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke) (N = 59)
Tutkimuslääkkeen lisäannosten määrä	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
Tutkimuslääkkeen kokonaisannokset [mg]	10,5 $\pm$ 4,0	3,9 $\pm$ 1,4	0	11,5 $\pm$ 5,1	3,2 $\pm$ 1,5	0
Midatsolaami-lisälääkkeen kokonaisannokset [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
Fentanyylin kokonaisannokset [ $\mu$ 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

Turvallisuusaineisto koostuu kaikista satunnaistetuista potilaista, jotka saavat minkä tahansa määrän tutkimuslääkettä.

Ensisijainen päätetapahtuma eli toimenpiteen onnistuminen määriteltiin siten, että kaikki seuraavat edellytykset täytyivät:

- kolonoskopia-/bronkoskopiatoimenpiteen loppuunsaattaminen JA
- ei tarvetta sedatiiviselle lisälääkitykselle JA
- tutkimuslääkettä ei tarvita yli viittä annosta minkään 15 minuutin aikaikkunan aikana (midatsolaami: ei tarvetta yli kolmelle annokselle 12 minuutin aikaikkunan aikana).

Remimatsolaamin ja lumelääkkeen välisen eron osalta paremmat onnistumisasteet olivat tilastollisesti merkitseviä ( $p < 0,0001$ ; taulukko 5 ja taulukko 6). Remimatsolaamin ja midatsolaamin väliset vertailut ovat kuvaavia, eikä merkitsevyydestejä ole tehty. ASA-PS III/IV -potilaiden erityisessä turvallisuus- ja tehotutkimuksessa (CNS7056-015) havaittiin samanlaisia tuloksia, toimenpiteen onnistumisaste oli remimatsolaamin osalta 27/32 (84,4 %) ja lumelääkkeen osalta 0 %.

**Taulukko 5: Toimenpiteen onnistumisasteet vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa remimatsolaamia annettiin laskimoon < 30 minuuttia kestäneessä toimenpiteessä (hoitoaikomusaineisto, ITT)**

Tutkimus	CNS7056-006			CNS7056-008		
Hoitoryhmä	Remimatsolaami (N=297)	Midatsolaami (N=100)	Lumelääke (midatsolaami- lisälääke) (N=58)	Remimatsolaami (N=280)	Midatsolaami (N = 69)	Lumelääke (midatsolaami- lisälääke) (N=58)
Toimenpiteen onnistuminen [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Toimenpiteen epäonnistuminen [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Sedatiivinen kohtauslääke annettiin [N]	9	63	55	38	37	53
Liian monta annosta määräajassa [N]	17	55	42	10	10	10
Toimenpiteen keskeytyminen [N]	7	2	1	9	5	3

Hoitoaikomus-analyyysiaineisto sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

**Taulukko 6: Toimenpiteen onnistumisasteet vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa remimatsolaamia annettiin laskimoon ≥ 30 minuuttia kestäneessä toimenpiteessä (hoitoaikomusaineisto, ITT)**

Tutkimus	CNS7056-006			CNS7056-008		
Hoitoryhmä	Remimatsolaami (N=1)	Midatsolaami (N=3)	Lumelääke (midatsolaami- lisälääke) (N=2)	Remimatsolaami (N=30)	Midatsolaami (N=4)	Lumelääke (midatsolaami- lisälääke) (N=5)
Toimenpiteen onnistuminen [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Toimenpiteen epäonnistuminen [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Sedatiivinen kohtauslääke annettiin [N]	1	3	2	11	2	4
Liian monta annosta määräajassa [N]	1	1	2	4	0	0
Toimenpiteen keskeytyminen [N]	0	0	0	0	0	0

Hoitoaikomus-analyyysiaineisto sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

Remimatsolaamin aloitus- ja palautumisprofiilille olivat ominaisia tapahtuma-aikaan sidotut toissijaiset päätetapahtumat, joita arvioitiin kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (CNS7056-006 ja CNS7056-008). Aika toimenpiteen aloittamiseen oli lyhyempi ( $p < 0,01$ ) remimatsolaami-ryhmässä

kuin lumelääkeryhmässä (midatsolaami-lisälääke) (taulukko 7). Palautumisaika esitetään toimenpiteen keston mukaan (taulukot 8 ja 9).

**Taulukko 7: Aika toimenpiteen aloittamiseen vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa remimatsolaamia annettiin laskimoon (hoitoaikomusaineisto, ITT)**

Tutkimus	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimatsolaami	Midatsolaami	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke)	Remimatsolaami	Midatsolaami	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke)
Analysoitujen potilaiden määrä	296	102	60	300	68	60
Mediaani (95 % CI)	4,0 (-; -)	19,0 (17,0; 20,0)	19,5 (18,0; 21,0)	4,1 (4,0; 4,8)	15,5 (13,8; 16,7)	17,0 (16,0; 17,5)
Minimi, maksimi	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Hoitoaikomus-analyysiaineisto sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

**Taulukko 8: Toimenpiteestä palautumisaika vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa remimatsolaamia annettiin laskimoon  $\geq 30$  minuuttia kestäneessä toimenpiteessä (hoitoaikomusaineisto, ITT)**

Tutkimus	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimatsolaami	Midatsolaami	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke)	Remimatsolaami	Midatsolaami	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke)
Aika täydelliseen vireyteen <sup>1</sup> viimeisestä annoksesta (minuuttia)						
Analysoitujen potilaiden määrä	284	97	57	268	63	54
Mediaani (95 % CI)	13,0 (13,0; 14,0)	23,0 (21,0; 26,0)	29,0 (24,0; 33,0)	10,3 (9,8; 12,0)	18,0 (11,0; 20,0)	17,5 (13,0; 23,0)
Minimi, maksimi	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Aika kotiutusvalmiuteen <sup>2</sup> viimeisestä annoksesta (minuuttia)						
Analysoitujen potilaiden määrä	294	98	58	260	62	53
Mediaani (95 % CI)	51,0 (49,0; 54,0)	56,5 (52,0; 61,0)	60,5 (56,0; 67,0)	62,5 (60,0; 65,0)	70,0 (68,0; 87,0)	85,0 (71,0; 107,0)
Minimi, maksimi	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Aika takaisin normaaliin <sup>3</sup> viimeisestä annoksesta (tuntia)						
Analysoitujen potilaiden määrä	292	95	54	230	56	46
Mediaani (95 % CI)	3,2 (3,0; 3,5)	5,7 (4,5; 6,9)	5,3 (3,3; 7,2)	5,4 (4,6; 6,2)	7,3 (5,2; 16,4)	8,8 (6,7; 17,0)
Minimi, maksimi	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Huomautus<sup>1</sup>: Täydellinen vireys saavutetaan, kun ensimmäisessä kolmesta perättäisestä MOAA/S-mittauksesta saadaan 5 pistettä viimeisen tutkimuslääke- tai lisälääkeannoksen aloitusajan jälkeen.

Huomautus<sup>2</sup>: Kotiutusvalmiuden ajankohta määritettiin kävelytestillä.

Huomautus<sup>3</sup>: Tutkimushoitaja kirjasi potilaan subjektiivisen ”normaaliin palautumisen” päivämäärän ja kellonajan puhelinyhteydessä 4. päivänä (+3/-1 päivää) toimenpiteen jälkeen.

Hoitoaikomus-analyysiaineisto sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

**Taulukko 9: Toimenpiteestä palautumisaika vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, joissa remimatsolaamia annettiin laskimoon  $\geq 30$  minuuttia kestäneessä toimenpiteessä (hoitoaikomussarja, ITT)**

Tutkimus	CNS7056-006			CNS7056-008		
Hoitoryhmä	Remimatsolaami	Midatsolaami	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke)	Remimatsolaami	Midatsolaami	Lumelääke (midatsolaami-lisälääke)
Aika täydelliseen vireyteen <sup>1</sup> viimeisestä annoksesta (minuuttia)						
Analysoitujen potilaiden määrä	1	3	2	30	4	5
Mediaani (95 % CI)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Minimi, maksimi	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Aika kotiutusvalmiuteen <sup>2</sup> viimeisestä annoksesta (minuuttia)						
Analysoitujen potilaiden määrä	1	3	2	29	4	5
Mediaani (95 % CI)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Minimi, maksimi	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Aika takaisin normaaliin <sup>3</sup> viimeisestä annoksesta (tuntia)						
Analysoitujen potilaiden määrä	1	3	2	19	4	3
Mediaani (95 % CI)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,7; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Minimi, maksimi	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Huomaus<sup>1</sup>: Täydellinen vireys saavutetaan, kun ensimmäisessä kolmesta perättäisestä MOAA/S-mittauksesta saadaan 5 pistettä viimeisen tutkimuslääke- tai lisälääkeannoksen aloitusajan jälkeen.

Huomaus<sup>2</sup>: Kotiutusvalmiuden ajankohta määritettiin kävelytestillä.

Huomaus<sup>3</sup>: Tutkimushoitaja kirjasi potilaan subjektiivisen ”normaaliin palautumisen” päivämäärän ja kellonajan puhelinyhteydessä 4. päivänä (+3/-1 päivää) toimenpiteen jälkeen.

Hoitoaikomus-analyysiaineisto sisältää kaikki satunnaistetut potilaat.

N/A: ei saatavilla

### Kliininen turvallisuus

Alle 30 minuuttia kestävässä toimenpiteissä hoidonaikaisten haittatapahtumien esiintyvyys oli remimatsolaamiryhmässä 80,9 %, midatsolaamiryhmässä 90,8 % ja lumelääkeryhmässä 82,3 %. Vähintään 30 minuuttia kestävässä toimenpiteissä hoidonaikaisten haittatapahtumien esiintyvyys oli 87,1 % remimatsolaamiryhmässä ja 100 % sekä midatsolaami- että lumelääkeryhmissä.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirosto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Byfavo-valmisteen käytöstä sedaatioissa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Remimatsolaamia annetaan laskimoon.

### Jakautuminen

Remimatsolaamin keskimääräinen jakautumisen puoliintumisaika ( $t_{1/2\alpha}$ ) on 0,5–2 minuuttia. Sen jakautumistilavuus ( $V_z$ ) on 0,9 l/kg. Remimatsolaami ja sen päämetaboliitti (CNS7054) sitoutuvat kohtalaisesti (~ 90 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

Remimatsolaami on esteri, joka muuntuu nopeasti farmakologisesti inaktiiviseksi karboksyyliihappometaboliitiksi (CNS7054) pääasiassa maksassa esiintyvän karboksyyliesteriinin (CES-1) välityksellä.

Remimatsolaamin pääasiallinen metaboliareitti on muuntuminen CNS7054:ksi, joka metaboloituu edelleen vähäisemmässä määrin hydroksylaation ja glukuronidaation kautta. CNS7054:ksi muuntumisen välittäjänä toimivat maksan karboksyyliesteriinit (pääasiassa tyyppi 1A), eikä sytokromi P450:n entsyymeillä ole erityistä merkitystä.

*In vitro* -tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että remimatsolaami tai CNS7054 olisi sytokromi P450:n isoentsyymien CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 tai CYP2C8 estäjä. Tärkeimmät indusoituvat P450:n isoentsyymit 1A2, 2B6 ja 3A4 eivät indusoidu ihmisellä. *In vitro* -tutkimuksissa ei CES:n estäjillä ja substraateilla havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta remimatsolaamin metaboliaan. Remimatsolaami ei ollut kuljettajaproteiinien OATP1B1, OATP1B3, BCRP tai MDR1 (= P-glykoproteiini) merkityksellinen substraatti. Sama pätee CNS7054:ään MRP2-4-proteiinin suhteen. Sen sijaan CNS7054:n todettiin olevan MDR1:n ja BCRP:n substraatti. Remimatsolaami ja CNS7054 eivät merkittävästi estäneet kuljettajaproteiineja OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP tai MDR1.

### Eliminaatio

Remimatsolaamin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on ( $t_{1/2\beta}$ ) 7–11 minuuttia. Puhdistuma on suuri ( $68 \pm 12$  l/h), eikä se liity ruumiinpainoon. Terveillä potilailla vähintään 80 prosenttia remimatsolaamiannoksesta erittyy virtsaan CNS7054:nä 24 tunnin kuluessa. Virtsasssa havaitaan vain jäämiä (< 0,1 %) muuttumattomasta remimatsolaamista.

### Lineaarisuus

Remimatsolaamiannos vs. remimatsolaamin enimmäisplasmapitoisuus ( $C_{\max}$ ) ja kokonaisaltistuminen ( $AUC_{0-\infty}$ ) viittasivat altistumisen suurenevan annoksen mukaisesti vapaaehtoisilla ihmisillä annosalueella 0,01–0,5 mg/kg.

### Erityispopulasryhmät

#### *Iäkkäät*

Ikä ei vaikuta merkittävästi toimenpidesedaatiota varten annetun remimatsolaamin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Remimatsolaamin farmakokinetiikka ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä tai loppuvaiheen munuaissairaus, joka ei edellyttänyt dialyysiä (mukaan lukien potilaat, joiden GFR oli < 15 ml/min) (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Vaikea maksan vajaatoiminta johti alentuneeseen puhdistumaan ja sen seurauksena pidentyneeseen sedaatiosta palautumiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu seuraavaa haittavaikutusta, mutta se havaittiin eläimillä, joille annettiin liuosta, jonka pitoisuudet vastasivat kliinisessä käytössä käytettyä pitoisuutta:

Verisuonen seinämän mekaanisen ärsytyksen aiheuttamat ensisijaiset leesiot punktiotoimenpiteen aikana voivat pahentua, jos remimatsolaamipitoisuus on yli 1–2 mg/ml (infuusio) tai yli 5 mg/ml boluksen antamisen aikana.

### Lisääntyminen ja kehitys

Suurimmalla siedetyllä annostasolla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutusta koiraiden tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintojen parametreihin. Rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin jopa suurimmilla annostasoilla, jotka osoittivat maternaalista toksisuutta, vain vähäisiä sikiötoksisuusvaikutuksia (sikiön pienempi paino ja hieman lisääntyneet varhaiset resorptiot ja kokonaisresorptiot). Remimatsolaami ja sen päämetaboliitti erittyvät rottien ja kaniin maitoon. Inaktiivista päämetaboliittia CNS7054 havaittiin imettävien kaniin plasmassa, mutta ei tiedetä, siirtyykö remimatsolaami maidon kautta imeviin jälkeläisiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dekstraani 40 injeksiota varten  
Laktoosimonohydraatti  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Yhteensopimattomuudet Byfavo-valmisteeseen ja samanaikaisesti annettavien liuosten välillä voivat johtaa saostumiseen/sameuteen, joka voi tukkia avatun suoniyhteyden. Byfavo ei ole yhteensopiva infuusion tarkoitettuna Ringerin laktaattiliuoksen (tunnetaan myös nimellä natriumlaktaattiliuos tai Hartmannin liuos), Ringerin asetaattiliuoksen tai Ringerin bikarbonaattiliuoksen eikä muiden emäksisten liuosten kanssa, koska valmisteeseen liukoisuus on alhainen pH:n ollessa 4 tai suurempi.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto-aika**

#### Avaamaton injektio-pullo:

4 vuotta

#### Käytönaikainen stabiilisuus käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 20–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaaminen / käyttövalmiiksi saattaminen estää mikrobikontaminaation riskin, tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

#### **6.4 Säilytys**

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyyppin 1 lasipullo, jossa on bromobutyylitulppa ja alumiininen tiivistysrenkas, jossa on sininen polypropyleenirepäisykorkki.

Pakkauskoko: 10 injektiopullon pakkaus

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

##### Käyttöohjeet

Byfavo on saatettava käyttövalmiiksi aseptisissä olosuhteissa ennen antoa.

Byfavo saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 8,2 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektiooliuosta. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkasta, väritöntä tai kellertävää, eikä siinä käytännössä ole näkyviä hiukkasia, ja se sisältää 2,5 mg/ml remimatsolaamia. Liuos on hävitettävä, jos havaitaan näkyviä hiukkasia tai värjäytyimiä. Byfavo on kertakäyttöinen. Avatun injektiopullon sisältö on yleensä käytettävä välittömästi (kohta 6.3). Lisätietoa lääkkeen annosta on kohdassa 4.2.

##### Lääkkeen antaminen muiden nesteiden kanssa

Kun Byfavo saatetaan käyttövalmiiksi natriumkloridiin (0,9 %), yhteensopivuus on osoitettu seuraaville:

glukoosi 5 % w/v laskimoinfuusio

glukoosi 20 % w/v infuusioliuos

natriumkloridi 0,45 % w/v ja glukoosi 5 % w/v infuusioliuos

natriumkloridi 0,9 % w/v laskimoinfuusio,

Ringerin liuos (natriumkloridi 8,6 g/l, kaliumkloridi 0,3 g/l, kalsiumklorididihydraatti 0,33 g/l)

##### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa  
Puh: +800 4453 4453  
Sähköposti: info@paion.com



**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1505/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Byfavo 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää remimatsolaamibesylaattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa remimatsolaamia.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi millilitra konsentraattia sisältää 5 mg remimatsolaamia. Laimentaminen on tarpeen, jotta saadaan loppupitoisuus 1–2 mg/ml.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektio-pullo sisältää 198 mg dekstraani 40:tä injektiota varten.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraatiksi).

Valkoinen tai lähes valkoinen jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Remimatsolaami 50 mg on tarkoitettu aikuisille yleisanestesian laskimonsisäiseen induktioon ja ylläpitämiseen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Remimatsolaamia saa antaa vain sairaaloissa tai riittävästi varustelluissa avohoitoklinikoissa anestesiaan perehtyneiden lääkärin toimesta.

Verenkiertoa ja hengitystä on valvottava jatkuvasti (esim. sydänsähkökäyrä (EKG), pulssioksimetria), ja sopivia laitteita ilmateiden pitämiseksi avoimina, teko hengityksen ja muiden elvytystoimenpiteiden suorittamista varten on oltava välittömästi saatavilla koko ajan (ks. kohta 4.4).

### Annostus

Byfavo-annoksen tulee olla yksilöllinen potilaan vasteen ja käytetyn esilääkityksen mukaisesti. Opioidikipulääkkeitä annetaan yleensä yhdistelmänä Byfavon kanssa.

### Anestesian induktio

Remimatsolaamin infuusionopeus on asetettava arvoon 6 mg/min ja se on säädettävä potilaan vasteen mukaan, kunnes kliiniset merkit osoittavat anestesian alkaneen, ja tarvittaessa sitä voidaan titrata ylöspäin enimmäisarvoon 12 mg/min asti.

Useimmat aikuiset potilaat todennäköisesti tarvitsevat 10-40 mg Byfavo-valmistetta.

### Anestesian ylläpito

Anestesiaa pidetään yllä antamalla remimatsolaamia jatkuvana infuusiona.

Suosittelava alkuannos anestesian ylläpitoon on 1 mg/min remimatsolaamia, vaihteluvälillä 0,1–2,5 mg/min, kliinisen harkinnan mukaisesti, tyydyttävän anestesian ylläpitämiseksi.

Anestesian ylläpitoon, meneillään olevan infuusion aikana, voidaan antaa kliinisen tarpeen mukaan 6 mg:n lisäboluksia yhden minuutin aikana. Enintään kolme (3) bolusta, vähintään 5 minuutin välein, voidaan antaa 60 minuutin sisällä.

Leikkauksen loppuvaiheessa (esim. 15 min ennen loppua) remimatsolaamiannosta voidaan titrata alas, jotta anestesiavaikutuksista toivutaan nopeammin.

### Erytispotilasryhmät

*Iäkkäät potilaat, American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III–IV -potilaat ja alle 50-kiloiset potilaat*

Iäkkäät potilaat ja ASA-PS III–IV -potilaat voivat olla herkempiä anesteettien vaikutuksille. Ennen remimatsolaamin antamista on erityisen tärkeää arvioida huolellisesti  $\geq 65$ -vuotiaiden, ASA-PS III–IV -potilaiden ja erityisesti pienipainoisten ( $< 50$  kg) yleiskuntoa, kun päätetään näiden potilaiden annoksen yksilöllisestä mukauttamisesta (ks. kohta 4.4). Pienempää alkuannosta on harkittava.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen mukauttaminen ei ole tarpeen minkäänasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa (mukaan lukien potilaat, joiden glomerulaarinen suodatusnopeus [GFR] on  $< 15$  ml/min).

### *Maksan vajaatoiminta*

Remimatsolaamia metaboloivaa entsyymiä (karboksyliiesteri-1 [CES-1]) esiintyy pääasiassa maksassa, ja maksan vajaatoiminnan vaikeusaste vaikuttaa remimatsolaamin puhdistumaan (ks. kohta 5.2). Annoksen mukauttamista ei tarvita potilaille, joilla on lievä (Child–Pugh-luokitus 5 ja 6) tai kohtalainen (Child–Pugh-luokitus 7–9) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child–Pugh-luokitus 10–15; tietoa vain kolmesta potilaasta kliinisissä tutkimuksissa) kliiniset vaikutukset voivat olla voimakkaampia ja pitkäkestoisempia kuin terveillä potilailla. Annoksen mukauttamista ei tarvita, mutta titrausannosten ajoitukseen on kiinnitettävä erityistä huomiota, ja remimatsolaami on huolellisesti titrattava vaikuttavaan annokseen (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Remimatsolaamin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### *Muut potilaat*

Remimatsolaamin turvallisuutta ja tehoa kallonsisäisessä leikkauksessa oleville potilaille ja potilaille, joilla on kognitiivisia häiriöitä, ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Remimatsolaami on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Remimatsolaami on ennen käyttöä saatettava käyttökuntoon ja laimennettava 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektioliuoksella.

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen sen antoa ja antamisesta muiden nesteiden kanssa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsodiatsepiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Epästabiili myasthenia gravis.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Sydämeen ja hengitykseen liittyvät haittavaikutukset

Remimatsolaamin käytöstä on raportoitu sydämeen ja hengitykseen liittyviä haittavaikutuksia, kuten hengityslamaa, bradykardiaa ja hypotensiota. Remimatsolaamin antoon voi liittyä hetkellisesti tihentynyt sydämen syke (10–20 lyöntiä minuutissa), joka alkaa jo 30 sekunnin kuluttua antamisen aloittamisesta. Tihentyneeseen sydämen sykkeeseen liittyy verenpaineen laskua, mikä saattaa sekoittaa sydämen sykkeen QT-korjausta. Tämä ilmenee pienenä pidennyksenä QTcF-ajassa ensimmäisten minuuttien aikana annon jälkeen.

Erityistä huomiota on kiinnitettävä iäkkäisiin potilaisiin ( $\geq 65$ -vuotiaat), potilaisiin, joilla on hengitysvaikeuksia ja/tai sydämen toimintahäiriö, tai potilaisiin, joiden yleinen terveydentila on huonontunut (ks. kohta 4.2).

#### Opioidien samanaikainen käyttö

Remimatsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi johtaa hengityslamaan, koomaan ja kuolemaan. Opioideja pitkään käyttäneiden potilaiden kohdalla on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä opioidien vaikutusten ei pidä olettaa heikkenevän (ks. kohta 4.5).

#### Alkoholin/keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö

Remimatsolaamin samanaikaista käyttöä alkoholin ja/tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa on vältettävä. Alkoholinkäyttöä pitää välttää 24 tuntia ennen remimatsolaamin antamista. Samanaikainen käyttö voi lisätä remimatsolaamin kliinisiä vaikutuksia, mukaan lukien mahdollinen hengityslama (ks. kohta 4.5).

#### Keskushermostoa lamaavien aineiden pitkäaikainen käyttö

Potilaat, jotka saavat pitkäaikaista bentsodiatsepiinihoitoa (esim. unettomuuteen tai ahdistuneisuushäiriöihin), saattavat kehittää sietokyvyn remimatsolaamin sedatiivisille/hypnoottisille vaikutuksille. Tämän vuoksi saatetaan tarvita suurempaa kumulatiivista remimatsolaamiannosta halutun anestesiataason saavuttamiseksi. Samankaltainen vaikutus voidaan myös havaita muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. On suositeltavaa noudattaa kohdan 4.2 titrausohjeita ja titrata potilaan vasteen mukaan, kunnes haluttu anestesia-aste saavutetaan (ks. kohta 4.5).

#### Seuranta

Remimatsolaamia saavat antaa vain anestesiologiaan perehtyneet lääkärit hengityksen ja kardiovaskulaarisen toiminnan seuranta ja tukemista varten täysin varustetussa ympäristössä. Remimatsolaamia antavalla henkilöstöllä on oltava riittävä koulutus odotettavissa olevien haittavaikutusten havaitsemiseen ja hoitamiseen, kuten sydänelvytykseen (ks. kohta 4.2). Lääkärin pitää myös olla tietoinen tyypillisestä ajasta, joka kuluu potilaiden palautumiseen kliinisissä tutkimuksissa käytetyn remimatsolaamin ja samanaikaisesti annetun opioidin vaikutuksista (ks. kohta 5.1). Aika voi vaihdella yksittäisillä potilailla. Potilaita on seurattava tiiviisti, kunnes terveydenhuollon ammattilainen arvioi heidän palautuneen riittävästi.

#### Muistinmenetys

Remimatsolaami voi aiheuttaa anterogradista muistinmenetystä. Pitkittynyt muistinmenetys voi aiheuttaa ongelmia toimenpiteen jälkeen kotiutettavilla avohoitopotilailla. Kun potilas on saanut

remimatsolaamia, lääkärin on arvioitava potilas ja kotiutettava hänet sairaalasta tai vastaanotolta vain, kun potilas on saanut asianmukaista neuvontaa ja tukea.

### Maksan vajaatoiminta

Kliiniset vaikutukset voivat olla voimakkaampia ja pitkäkestoisempia heikentyneen puhdistuman vuoksi potilailla, jotka kärsivät vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (ks. kohta 5.2). Nämä potilaat voivat olla alttiimpia hengityslamalle (ks. kohta 4.8).

### Myasthenia gravis

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun remimatsolaamia annetaan myasthenia gravis -potilaalle (ks. kohta 4.3).

### Huumaus- ja lääkeaineiden väärinkäyttö ja fyysinen riippuvuus

Remimatsolaamin päihdekäyttö on mahdollista ja aiheuttaa riippuvuutta. Tämä on huomioitava remimatsolaamia määrättäessä ja annettaessa, jos arvellaan, että väärinkäytön riski on tavallista suurempi.

### Delirium

Postoperatiivinen delirium ja siihen liittyviä neuropsykiatrisia tapahtumia ilmenee, niiden raportoidut insidenssit ovat 4–53,3 % eri julkaistuissa tutkimuksissa, joissa käytettiin sedatiiveja tai anestesia-aineita leikkausta varten tai syvää sedaatiota tehohoidossa. Riskitekijöitä ovat mm. vanhuus, aikaisemmat kognitiiviset häiriöt, anestesian tai sedaation pituus ja syvyys, pitkävaikutteisten bentsodiatsepiinien suuremmat annokset, aineenvaihdintahäiriöt, kuten diabetes, elektrolyyttihäiriöt, hypoksia, hyperkapnia, hypotensio ja infektiot. Vaikka onkin epäselvää, voiko remimatsolaami itsessään aiheuttaa postoperatiivisen deliriumin tai myötävaikuttaa siihen, on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Jos postoperatiivinen delirium ilmenee, deliriumin itsensä sopivan hoidon lisäksi on hoidettava asianmukaisesti mahdolliset ja hoidettavissa olevat riskitekijät, Potilaita ei saa kotiuttaa ennen kuin kognitio on täysin palannut, koska on olemassa mahdollinen riski joutua esim. onnettomuuteen.

### Paradoksiset reaktiot

Paradoksisia reaktioita, kuten kiihtyneisyys, tahattomat liikkeet (kuten tooniset/klooniset konvulsiot ja lihastremor), hyperaktiivisuus, vihamielisyys, raivokohtaus, aggressiivisuus, paroksysmaalinen kiihtymys ja hyökkäys, on raportoitu ilmenevän bentsodiatsepiinien kanssa. Näitä reaktioita ilmenee todennäköisemmin vanhemmilla potilailla, joille annetaan suuria annoksia ja/tai kun injektio annetaan nopeasti.

### Lääkevalmisteen pitkittynyt vaikutus

Remimatsolaamin pitkittynyt vaikutus (sedaatio, aika orientoitumiseen) havaittiin postoperatiivisesti joillakin potilailla remimatsolaamin annon päättymisen jälkeen. Tämä ilmeni useammin iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) potilailla, joilla oli ASA III-IV, ja potilailla, jotka saivat suurempia remimatsolaamiannoksia anestesian viimeisen tunnin aikana (ks. kohta 4.8.).

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 198 mg dekstraani 40:tä injektiota varten yhdessä 50 mg:n injektioapullossa. Dekstraani voi aiheuttaa anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita joillekin potilaille.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakokineettiset lääkevaikutukset

Remimatsolaami metaboloituu tyypin 1A CES:n välityksellä. Lääkkeiden yhteisvaikutusten *in vivo* -tutkimusta ei ole tehty. *In vitro* -tiedot on tiivistetty kohdassa 5.2.

### Farmakodynaamiset lääkevaikutukset

#### *Syventynyt sedaatio keskushermostoa lamaavien aineiden ja opioidien kanssa*

Remimatsolaamin antaminen yhtäaikaisesti opioidien ja keskushermostoa lamaavien aineiden, myös alkoholin, kanssa todennäköisesti vahvistaa sedaatiota ja kardiorespiratorista lamaa. Esimerkkejä ovat opiaattijohdannaiset (joita käytetään kipulääkkeinä, antitussiiveina tai korvaushoidoissa), psykoosilääkkeet, muut bentsodiatsepiinit (joita käytetään anksiolyyteina tai unilääkkeinä), barbituraatit, propofoli, ketamiini, etomidaatti, sedatiiviset masennuslääkkeet, perinteiset H1-antihistamiinit ja keskushermostoon vaikuttavat antihypertensiiviset lääkeaineet.

Remimatsolaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi johtaa syvään sedaatioon ja hengityslamaan. Potilaita on seurattava hengityslaman ja sedaation/anestesian syventymisen varalta (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Alkoholinkäyttöä on vältettävä 24 tuntia ennen remimatsolaamin antamista, koska se voi merkittävästi lisätä remimatsolaamin sedatiivista vaikutusta (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) remimatsolaamin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Byfavon käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö remimatsolaami ja sen päämetaboliitti (CNS7054) ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet remimatsolaamin ja CNS7054:n erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneille/imeväisille aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois, joten remimatsolaamin antamista imettäville äideille pitäisi välttää. Jos remimatsolaamin antaminen on tarpeen, on suositeltavaa keskeyttää imetys 24 tunnin ajaksi lääkkeenannon lopettamisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Remimatsolaamin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutusta suvunjakamiseen tai hedelmällisyyteen remimatsolaamihoidon yhteydessä (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Remimatsolaamilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ennen remimatsolaamin antamista potilasta on kehotettava välttämään ajoneuvolla ajamista tai koneiden käyttöä, kunnes hän on täysin palautunut. On lääkärin päätettävissä, milloin potilas voi palata kotiin tai jatkaa normaaleja toimintoja. On suositeltavaa, että potilas saa asianmukaista neuvontaa ja tukea kotiutuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset potilailla, jotka saavat remimatsolaamia laskimoon yleisanestesiaa varten, ovat hypotensio (51 %), pahoinvointi (22,1 %), oksentelu (15,2 %) ja bradykardia (12,8 %). Hypotension ja bradykardian esiintymisen hallitsemiseksi kliinisessä käytännössä on huolehdittava varotoimista (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisanestesiassa laskimoon annettavaan remimatsolaamiin liittyvät haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaisesti. Jokaisessa esiintyvyydenluokituksessa haittavaikutukset esitetään alenevan vakavuuden järjestyksessä. Esiintyvyydenluokitukset ovat seuraavat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutustaulukko**

Immuunijärjestelmä Tuntematon	Anafylaktiset reaktiot
Psykkiset häiriöt Yleinen	Kiihtyneisyys
Hermosto Yleinen	PäänsärkyHuimaus
Sydän Hyvin yleinen	Bradykardia <sup>1*</sup>
Verisuonisto Hyvin yleinen	Hypotensio <sup>2*</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen Melko harvinainen	Hengityslama <sup>3*</sup> Hikka
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen Hyvin yleinen Melko harvinainen	Pahoinvointi Oksentelu Glossoptoosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Yleinen Yleinen Melko harvinainen	Vilunväristykset Lääkeaineen vaikutus pitkittynyt <sup>4*</sup> Hypotermia

<sup>1</sup> Bradykardia kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: bradykardia, sinusbradykardia ja hidastunut sydämen syke.

<sup>2</sup> Hypotensio kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: hypotensio, proseduraalihinpotensio, postproseduraalihinpotensio, verenpaineen lasku, keskivaltimopaineen lasku, ortostaattinen hypotensio ja ortostaattinen intoleranssi.

<sup>3</sup> Hengityslama kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: hypoksia, hengitystiheyden hidastuminen, hengenahdistus, pienentynyt happisaturaatio, hypopnea, hengityslama ja hengityshäiriö.

<sup>4</sup> Lääkeaineen vaikutus pitkittynyt kattaa seuraavat tunnistetut tapahtumat: viivästynyt toipuminen anestesiasta, uneliaisuus, ja valmisteen terapeuttinen vaikutus pitkittynyt.

\* Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Raportoidut haittavaikutukset hypotensio, hengityslama ja bradykardia ovat lääketieteellisiä käsitteitä, jotka kattavat joukon tapahtumia (ks. alaviitteet 1–3 taulukossa 1); niiden haittavaikutusten esiintyvyys, joita raportoitiin vähintään yhdellä prosentilla remimatsolaamia saaneista potilaista, on kuvattu taulukossa 2 vaikeusasteen mukaan:

## Taulukko 2: Valikoidut haittavaikutukset:

Haittavaikutus Raportoidun tapahtuman termi	Lievä	Kohtalainen	Vaikea
Bradykardia			
Bradykardia	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Sydämen syke hidastunut	1,2 %	0,6 %	0 %
Hypotensio			
Verenpaine alentunut	18 %	2,1 %	0 %
Hypotensio	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Keskivaltimopaine alentunut	3 %	0,1 %	0 %
Toimenpiteen aikainen hypotensio	2,5 %	0,6 %	0 %
Hengityslama			
Happisaturaatio alentunut	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hypoksia	3 %	0,3 %	0 %

### Muut erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat ja ASA-PS III–IV -potilaat*

##### *Kardiorespiratoriset tapahtumat*

Kontrolloiduissa yleisanestesiaturkimuksissa  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla oli enemmän tapahtumia, jotka ryhmitellään hypotensioon (64,2 % vs. 35,4 %), hengityslamaan (11,6 % vs. 5,8 %) ja bradykardiaan (19 % vs. 4,5 %) kuin alle 65-vuotiailla potilailla. ASA-PS III–IV -potilailla myös hypotensio (70,2 % vs. 32,6 %), hengityslama (15,7 % vs. 2,4 %) ja bradykardia (18,1 % vs. 6,9 %) olivat yleisempiä kuin ASA-PS I–II -potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### *Pitkittynyt sedaatio*

Yleisanestesiaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla oli muita yleisemmin tapahtumia, jotka on ryhmitelty termin lääkevaikutus pidentynyt alle (11 % vs. 2,3 %) kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Potilailla, joilla oli ASA-PS III-IV, oli myös yleisemmin pitkittynyt lääkevaikutus (12,7 % vs. 1,2 %) kuin ASA-PS I-II-potilailla (ks. kohta 4.4).

##### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Hengityslamaa (hypoksia/alentunut happisaturaatio) raportoitiin sellaisista kahdeksasta kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavasta potilaasta kahdella ja kolmesta vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavasta potilaasta yhdellä, jotka osallistuivat erityiseen kliiniseen tutkimukseen, jossa arvioitiin remimatsolaamia maksan vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.2).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Remimatsolaamin yliannostuksen oireiden oletetaan olevan sen farmakologisten vaikutusten jatke, ja niitä voi esiintyä yhdessä yhden tai useamman seuraavan merkin kanssa: hypotensio, bradykardia ja hengityslama.



## Yliannostuksen hoito

Potilaan elintoimintoja on seurattava, ja potilaan kliinisen tilan niin vaatiessa on aloitettava tukitoimenpiteet, mukaan lukien ilmäteiden turvaaminen, riittävän ventilaation ja asianmukaisen laskimoyhteyden varmistaminen. Potilaat saattavat tarvita oireidenmukaista hoitoa erityisesti kardiorespiratoristen tai keskushermostoon liittyvien vaikutusten vuoksi.

Flumatseniili, erityinen bentsodiatsepiinireseptorin antagonistin, on tarkoitettu bentsodiatsepiinien sedatiivisten vaikutusten täydelliseen tai osittaiseen kumoamiseen, ja sitä voidaan käyttää remimatsolaamin yliannostustilanteissa tai epäiltäessä yliannostusta.

Flumatseniili on tarkoitettu bentsodiatsepiinin yliannostuksen asianmukaisen hoidon lisäksi eikä sen korvaajaksi. Flumatseniili kumoaa ainoastaan bentsodiatsepiinista johtuvat vaikutukset, mutta ei muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden, kuten opioidien, vaikutuksia.

Flumatseniilillä hoidettuja potilaita on seurattava uudelleensedaation, hengityslaman ja muiden bentsodiatsepiinijäämien vaikutusten varalta riittävän ajan hoidon jälkeen. Koska flumatseniilin puoliintumisaika on kuitenkin suurin piirtein sama kuin remimatsolaamilla, flumatseniilin antamisen jälkeisen uudelleensedaation riski on pieni.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet, ATC-koodi: N05CD14.

#### Vaikutusmekanismi

Remimatsolaami on erittäin lyhytvaikutteinen bentsodiatsepiinisedatiivi/hypnootti. Remimatsolaamin vaikutukset keskushermostoon riippuvat laskimoon annetusta annoksesta ja muiden lääkevalmisteiden esiintymisestä tai puuttumisesta. Remimatsolaami sitoutuu voimakkaasti GABA<sub>A</sub>-reseptoreiden (tyypin A gamma-aminovoihappo) bentsodiatsepiinikohtiin, kun taas sen karboksyylilihappometaboliitin (CNS7054) herkkyys näille reseptoreille on noin 300 kertaa pienempi. Remimatsolaami ei osoita selkeää valikoivuutta GABA<sub>A</sub>-reseptorin alatyypien välillä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Remimatsolaamin ensisijainen farmakodynaaminen vaikutus on sedaatio ja hypnoosi. Sedaatiota havaitaan yksittäisillä 0,05–0,075 mg/kg:n bolusannoksilla terveillä nuorilla aikuisilla 1–2 minuutin kuluttua lääkkeenannosta. Kevyen tai kohtalaisen sedaation induktioon tarvitaan noin 0,2 µg/ml:n pitoisuus plasmassa. Tajunnanmenetystä ilmenee 0,1 mg/kg:n (iäkkäät) tai 0,2 mg/kg:n (terveet nuoret aikuiset) annoksilla, kun pitoisuudet plasmassa ovat noin 0,65 µg/ml. Anestesian ylläpidon aikana remimatsolaamin pitoisuudet plasmassa ovat normaalisti alueella 1 µg/ml, kun remifentaniili annettiin samaan aikaan. Täydellinen vireys saavutettiin 10 minuutissa 0,075 mg/kg:n remimatsolaamiannoksen jälkeen.

Remimatsolaami voi lääkkeen annon jälkeen aiheuttaa anterogradisen muistinmenetyksen, joka estää potilaita muistamasta toimenpiteen aikaisia tapahtumia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Remimatsolaamin teho perustui kahteen keskeiseen tutkimukseen (CNS7056-022 ja ONO-2745-05) aikuisilla potilailla (20–91-vuotiaita), joiden ASA-PS-luokitus oli I–IV ja joille oltiin tekemässä erilaisia elektiviisiä leikkauksia. Remimatsolaamin tietokantaan kuului lisäksi propofolilla kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia sydänleikkauksissa (CNS7056-010) ja CNS7056-011).

ONO-2745-05: Tämä oli vaiheen IIb/III satunnaistettu, rinnakkaisryhminä toteutettu, Japanissa suoritettu monikeskustutkimus, jossa verrattiin remimatsolaamia ja propofolia leikkauspotilailla, joiden ASA-luokitus oli I tai II ja joille oltiin tekemässä yleisanestesiaa. Remimatsolaami annettiin

annoksena 6 (n=158) tai 12 mg/kg/h (n=156) jatkuvana laskimoinfuusiona, kunnes potilas menetti tajuntansa. Tajunnan menetyksen jälkeen aloitettiin jatkuva laskimoinfuusio annoksella 1 mg/kg/h, minkä jälkeen infuusionopeutta säädettiin asianmukaisesti (suurin sallittu annos oli 2 mg/kg/h), perustuen yksittäisten tutkittavien yleistilan seurantaan leikkauksen loppuun asti.

CNS7056-022: Tämä oli eurooppalainen vahvistava tutkimus, jossa tarkoitus oli osoittaa remimatsolaamin samanveroinen teho ja parempi hemodynaaminen stabiilius propofoliin verrattuna yleisanestesian induktiossa ja ylläpidossa sellaisten potilaiden elektiiivisessä leikkauksessa, joiden ASA-luokitus oli III tai IV. Potilaat määrättiin satunnaisesti remimatsolaamihaaraan (n=270) tai propofolihaaraan (n=95). Remimatsolaami annettiin annoksena 6 mg/min 3 minuutin ajan, jota seurasi 2,5 mg/min 7 minuutin ajan ja 1,5 mg/min vielä 10 minuutin ajan. Tämän jälkeen yleisanestesiaa pidettiin yllä infuusionopeudella 1 mg/min säätäen nopeutta välillä 0,7–2,5 mg/min, perustuen yksittäisten tutkittavien yleistilan seurantaan leikkauksen loppuun asti.

Keskeisten kliinisten tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat määritettiin seuraavasti:

- Prosentuaalinen yleisanestesian ylläpitoaika, mitattuna Narcotrend-indeksillä (NCI)  $\leq 60$  (CNS7056-022)
- Kyky toimia yleisanestesia-aineena, mitattuna 3 muuttujan yhteisarvona: ”leikkauksen aikainen herääminen tai muistaminen”, ”lisäsedaatio tarvittiin muilla sedatiiveilla” ja ”kehon liikuminen” (ONO-2745-05).

Ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin molemmissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. taulukko 3). Kaikki remimatsolaamiannokset olivat samanveroisia propofolin kanssa.

**Taulukko 3: Ensisijaiset päätetapahtumat keskeisistä kliinisistä tutkimuksista**

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 <sup>1</sup>	PROP	RMZ6 <sup>2</sup>	RMZ12 <sup>3</sup>	PROP
Suorituskyky yleisanestesia-aineena	-	-	100%	100%	100%
Keskimääräinen aika Narcotrend-indeksi $\leq 60$	95%	99%	-	-	-

Induktioannos 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) tai 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimatsolaami, PROP: propofoli

CNS7056-022-tutkimuksessa hemodynaaminen stabiilius, joka arvioitiin absoluuttisena tai suhteellisenä hypotensiona ja vasopressorin käyttönä, oli keskeinen toissijainen päätetapahtuma. Tämä arvioitiin ajanjaksona ennen leikkauksen aloittamista ja esitetään yhteenvetona taulukossa 4. Remimatsolaamilla hoidetuilla potilailla oli vähemmän tapahtumia, joissa keskivaltimopaine (MAP) oli 1 min alle 65 mmHg, ja vasopressorin annostelutapahtumia oli vähemmän.

**Taulukko 4: Toissijaiset päätetapahtumat vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa CNS7056-022**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Remimatsolaami N = 270</b>	<b>Propofoli N = 95</b>
<b>MAP &lt; 65 mmHg</b> MAP <65 mmHg 1 minuutin ajan IMP:n aloittamisesta 15 minuuttiin asti ensimmäisen ihoviillon jälkeen, tapahtumien lukumäärä Keskiarvo ± keskihajonta CI 95 % Mediaani (minimi, maksimi) Hoitojen välisten pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (95 % CI)	6,62 ± 6,604 (5,83–7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,75–10,4) 6 (3, 11)
<b>Noradrenaliinin käyttö</b> Noradrenaliinibolukset tai -infuusio tai jatkuva infuusio yli 2 minuutin ajan, tapahtumien lukumäärä Keskiarvo ± keskihajonta CI 95 % Mediaani (minimi, maksimi) Hoitojen välisten pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (95 % CI)	14,06 ± 13,540 (12,4–15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9–22,8) 21 (0, 66)
<b>MAP &lt; 65 mmHg JA/TAI noradrenaliinin käyttö</b> Tapahtumien lukumäärä Keskiarvo ± keskihajonta CI 95 % Mediaani (minimi, maksimi) Hoitojen välisten pienimpien neliösummien keskiarvojen ero (95 % CI)	20,68 ± 16,444 (18,7–22,6) 21 (0, 68)	28,41 ± 17,468 (24,9–31,9) 30 (0, 75)

IMP = tutkimusvaiheessa oleva lääkevalmiste;

MAP = keskivaltimopaine

Remimatsolaamin vasteen aloitus- ja palautumisprofiilia kuvailivat tapahtuma-aikaan sidotut toissijaiset päätetapahtumat, joita arvioitiin keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa. Kussakin tutkimuksessa palautumisaika-päätetapahtumat olivat hieman pitempiä remimatsolaamiryhmissä kuin propofoliryhmässä (taulukko 5).

**Taulukko 5: Induktio- ja palautumis-päätetapahtumat kliinisissä tutkimuksissa**

Mediaaniaika	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ <sup>1</sup>	PROP <sup>4</sup>	RMZ <sup>6</sup>	RMZ <sup>12</sup> <sup>3</sup>	PROP
<b>Induktio-päätetapahtumat</b>					
- Aika tajunnan menetykseen	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Potilaat (n)	268	95	150	150	75
95 % CI	2,5–2,8 min	3,0–3,2 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
Minimi; Maksimi	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
<b>Palautumis-päätetapahtumat</b>					
Aika IMP:n <sup>§</sup> annon lopettamisesta seuraaviin:					
- Ekstubaatio	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Potilaat (n)	263	95	150	150	75
95 % CI	11 – 13 min	10 – 12 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	NA	NA	NA
Minimi; maksimi	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Herääminen <sup>#</sup>	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Potilaat (n)	257	95	150	150	75
95 % CI	13 – 17 min	10 – 13 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
Minimi; maksimi	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientoituminen <sup>##</sup>	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Potilaat (n)	262	95	149	149	75
95 % CI	47 – 61 min	27 – 33 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA	NA
Minimi; maksimi	NA	NA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Modifioitu Aldrete-pistemäärä $\geq 9$	53 min	37 min			
Potilaat (n)	260	94			
95 % CI	44 – 58 min	28 – 45 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
Minimi; maksimi	NA	NA			
- Siirtyminen leikkaussalista			25 min	25 min	16 min
Potilaat (n)			150	150	75
95 % CI	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
Minimi; maksimi			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Induktioannokset remimatsolaami (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h tai (3) 12 mg/kg/h, (4) propofoliannos vastaava kuin remimatsolaamiannos

# ONO-2745-05: silmien avautuminen; CNS7056-022: vastaus verbaaliseen käskyyn (MOAA/S $\geq$ 4)

## ONO-2745-05: ilmoittaa syntymäajan; CNS7056-022: orientoituminen paikkaan, aikaan, tilanteeseen ja henkilöön

§ Tutkimusvaiheessa oleva lääkevalmiste

### Kliininen turvallisuus

Hoidonaikaisten haattatapahtumien esiintyvyys propofolilla kontrolloiduissa tutkimuksissa pientä annosta käyttävissä remimatsolaami-induktioryhmissä oli 90,7 %, suurta annosta käyttävissä remimatsolaami-induktioryhmissä 83,7 % ja propofoliryhmissä 92,5 %. Erityisesti hemodynaamisten haattatapahtumien esiintyvyys oli pienempi remimatsolaamiannosryhmissä kuin propofoliryhmissä (taulukko 6).

### **Taulukko 6: Niiden potilaiden määrä, joilla oli hemodynaaminen epästabiilius - haattatapahtumia propofolilla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa**

Potilaiden kokonaismäärä	Remimatsolaami N=671	Propofoli N=226
Potilaat, joilla tapahtumia		
Hypotensio n (n/N%) [95 % CI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradykardia n (n/N%) [95 % CI]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Byfavo-valmisteen käytöstä yleisanestesiassa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Remimatsolaamia annetaan laskimoon.

### Jakautuminen

Remimatsolaamin keskimääräinen jakautumisen puoliintumisaika ( $t_{1/2\alpha}$ ) on 0,5–2 minuuttia. Sen jakautumistilavuus ( $V_z$ ) on 0,9 l/kg. Remimatsolaami ja sen päämetaboliitti (CNS7054) sitoutuvat kohtalaisesti (~ 90 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

Remimatsolaami on esteri, joka muuntuu nopeasti farmakologisesti inaktiiviseksi karboksyylihapometaboliitiksi (CNS7054) pääasiassa maksassa esiintyvän karboksyyliesteriinin (CES-1) välityksellä.

Remimatsolaamin pääasiallinen metaboliareitti on muuntuminen CNS7054:ksi, joka metaboloituu edelleen vähäisemmässä määrin hydroksylaation ja glukuronidaation kautta. CNS7054:ksi muuntumisen välittäjänä toimivat maksan karboksyyliesteriinit (pääasiassa tyyppi 1A), eikä sytokromi P450:n entsyymeillä ole erityistä merkitystä.

*In vitro* -tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä siitä, että remimatsolaami tai CNS7054 olisi sytokromi P450:n isoentsyymien CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 tai CYP2C8 estäjä. Tärkeimmät indusoituvat P450:n isoentsyymit 1A2, 2B6 ja 3A4 eivät indusoidu ihmisellä. *In vitro* -tutkimuksissa ei CES:n estäjillä ja substraateilla havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta remimatsolaamin metaboliaan. Remimatsolaami ei ollut kuljettajaproteiinien OATP1B1, OATP1B3, BCRP tai MDR1 (= P-glykoproteiini) merkityksellinen substraatti. Sama pätee CNS7054:ään MRP2-4-proteiinien suhteen. Sen sijaan CNS7054:n todettiin olevan MDR1:n ja BCRP:n substraatti. Remimatsolaami ja CNS7054 eivät merkittävästi estäneet kuljettajaproteiineja OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP tai MDR1.

### Eliminaatio

Remimatsolaamin eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2\beta}$ ) on 7–11 minuuttia. Simuloitu kontekstisensitiivinen puoliintumisaika 4 h infuusion jälkeen on  $6,6 \pm 2,4$  minuuttia. Puhdistuma on

suuri ( $68 \pm 12$  l/h), eikä se liity ruumiinpainoon. Terveillä potilailla vähintään 80 prosenttia remimatsolaamiannoksesta erittyy virtsaan CNS7054:nä 24 tunnin kuluessa. Virtsasssa havaitaan vain jäämiä ( $< 0,1$  %) muuttumattomasta remimatsolaamista.

### Lineaarisuus

Remimatsolaamiannos vs. remimatsolaamin enimmäisplasmapitoisuus ( $C_{max}$ ) ja kokonaisaltistuminen ( $AUC_{0-\infty}$ ) viittasivat altistumisen suurenevan annoksen mukaisesti vapaaehtoisilla ihmisillä annosalueella 0,01–0,5 mg/kg.

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Iäkkäät*

Ikä ei vaikuta merkittävästi remimatsolaamin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Remimatsolaamin farmakokinetiikka ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä tai loppuvaiheen munuaissairaus, joka ei edellyttänyt dialyysiä (mukaan lukien potilaat, joiden GFR oli  $< 15$  ml/min) (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vaikea maksan vajaatoiminta johti alentuneeseen puhdistumaan ja sen seurauksena pidentyneeseen sedaatiosta palautumiseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu seuraavaa haittavaikutusta, mutta se havaittiin eläimillä, joille annettiin liuosta, jonka pitoisuudet vastasivat kliinisessä käytössä käytettyjä pitoisuuksia: Verisuonen seinämän mekaanisen ärsytyksen aiheuttamat ensisijaiset leesiot punktiotoimenpiteen aikana voivat pahentua, jos remimatsolaamipitoisuus on yli 1–2 mg/ml (infuusio) tai yli 5 mg/ml boluksen antamisen aikana.

### Lisääntyminen ja kehitys

Suurimmalla siedetyllä annostasolla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutusta koiraiden tai naaraiden hedelmällisyyteen eikä lisääntymistoimintojen parametreihin. Rotilla ja kaneilla tehdyissä sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin jopa suurimmilla annostasoilla, jotka osoittivat maternaalista toksisuutta, vain vähäisiä sikiötoksisuusvaikutuksia (sikiön pienempi paino ja hieman lisääntyneet varhaiset resorptiot ja kokonaisresorptiot). Remimatsolaami ja sen päämetaboliitti erittyvät rottien, kaniin ja lampaiden maitoon. Inaktiivista päämetaboliittia CNS7054 havaittiin imetettävien kaniin plasmassa. Imeväisikäisillä lampailla remimatsolaamia sisältävän maidon anto suun kautta johti merkityksettömään remimatsolaamin hyötyosuuteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dekstraani 40 injektiota varten  
Laktoosimonohydraatti  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuudet Byfavo-valmisteen ja samanaikaisesti annettavien liuosten välillä voivat johtaa saostumiseen/sameuteen, joka voi tukkia avatun suoniyhteyden. Byfavo ei ole yhteensopiva infuusion tarkoitettuna Ringerin laktaattiliuoksen (tunnetaan myös nimellä natriumlaktaattiliuos tai Hartmannin liuos), Ringerin asetaattiliuoksen tai Ringerin bikarbonaattiliuoksen eikä muiden emäksisten liuosten kanssa, koska valmisteen liukoisuus on alhainen pH:n ollessa 4 tai suurempi.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

## 6.3 Kestoaika

### Avaamaton injektiopullo:

4 vuotta

### Käytönaikainen stabiilisuus käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 20–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaaminen / käyttövalmiiksi saattaminen estää mikrobikontaminaation riskin, tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varastointilämpötiloja.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin 1 lasipullo, jossa on bromobutyylitulppa ja alumiininen tiivistysrenkas, jossa on vihreä polypropyleenirepäisykorkki.

Pakkauskoko: 10 injektiopullon pakkaus

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varotoimet

Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen.

Valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on tehtävä käyttämällä aseptisia tekniikoita. Avatun injektiopullon sisältö on käytettävä välittömästi (kohta 6.3).

### Käyttövalmiiksi saattamisen ohjeet

Byfavo saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä 10 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta ja pyöritettävä varovasti, kunnes jauhe on liennut kokonaan. Käyttövalmiiksi saatettu Byfavo on kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuos on hävitettävä, jos havaitaan näkyviä hiukkasia tai värjäytymiä.

## Laimennusohjeet

Antoa varten käyttövalmiiksi saatettu neste on laimennettava edelleen. Sopiva määrä käyttövalmiiksi saatettua remimatsolaamiliuosta on otettava injektiopullosta ja lisättävä ruiskuun tai infuusiopussiin, joka sisältää 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridia, jotta saadaan loppupitoisuus 1–2 mg/ml remimatsolaamia (taulukko 7).

### **Taulukko 7 Laimennusohjeet**

<b>Käyttövalmiiksi saatettu liuos</b>	<b>Loppupitoisuus 2 mg/ml</b>	<b>Loppupitoisuus 1 mg/ml</b>
5 mg/ml (50 mg saatettu käyttövalmiiksi 10 ml:lla)	Laimenna 10 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta 15 ml:lla injektioihin käytettävää natriumkloridiliuosta (0,9 %)	Laimenna 10 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta 40 ml:lla injektioihin käytettävää natriumkloridiliuosta (0,9 %)

Lisätietoa lääkkeen annosta on kohdassa 4.2.

### Lääkkeen antaminen muiden nesteiden kanssa

Kun Byfavo saatetaan käyttövalmiiksi ja laimennetaan käyttöä varten natriumkloridiin (0,9 %) edellä kuvatulla tavalla, yhteensopivuus on osoitettu seuraaville:

glukoosi 5 % w/v laskimoinfuusio

glukoosi 20 % w/v infuusioliuos

natriumkloridi 0,45 % w/v ja glukoosi 5 % w/v infuusioliuos

natriumkloridi 0,9 % w/v laskimoinfuusio,

Ringerin liuos (natriumkloridi 8,6 g/l, kaliumkloridi 0,3 g/l, kalsiumklorididihydraatti 0,33 g/l)

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta lääkevalmisteiden kanssa, paitsi tässä kohdassa mainittujen nesteiden kanssa.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa  
Puh: +800 4453 4453  
Sähköposti: info@paion.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1505/002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa kansainväliseen syntymäpäivään mukautetun myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Byfavo 20 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
remimatsolaami

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää remimatsolaamibesylaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa remimatsolaamia.  
Pitoisuus käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 2,5 mg/ml

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dekstraani 40 injektiota varten, laktoosimonohydraatti, suolahappo ja natriumhydroksidi.

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
10 injektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
Kertakäyttöinen.

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP  
Katso pakkausselosteesta käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto aika.

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1505/001 10 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Lasipullo 12 ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Byfavo 20 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
remimatsolaami  
IV

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 2,5 mg/ml

**6. MUUTA**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Byfavo 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
remimatsolaami

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää remimatsolaamibesylaattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa remimatsolaamia.  
Pitoisuus käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen (5 mg/ml)  
Pitoisuus laimentamisen jälkeen: 1 tai 2 mg/ml

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Dekstraani 40 injektiota varten, laktoosimonohydraatti, suolahappo ja natriumhydroksidi.

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos  
10 injektiopulloa

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen  
Kertakäyttöinen.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP  
Katso pakkausselosteesta käyttökuuntoon saatetun valmisteen kesto aika.

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1505/002

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Lasipullo 12 ml**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Byfavo 50 mg jauhe konsentraattia varten  
remimatsolaami  
i.v. käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Byfavo 20 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten remimatsolaami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Byfavo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Byfavo-valmistetta
3. Miten Byfavo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Byfavo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Byfavo on ja mihin sitä käytetään**

Byfavo on lääke, jonka vaikuttava aine on remimatsolaami.  
Remimatsolaami kuuluu bentsodiatsepiini-nimisten aineiden ryhmään.

Byfavo on sedatiivi, joka annetaan ennen lääketieteellistä tutkimusta tai toimenpidettä ja joka rentouttaa ja unettaa (rauhottaa) sinua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Byfavo-valmistetta**

**Sinulle ei saa antaa Byfavo-valmistetta**

- jos olet allerginen remimatsolaamille, muille bentsodiatsepiineille (kuten midatsolaamille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva myasthenia gravis (lihassetheikkous), jossa rintalihaksesi, jotka auttavat hengittämään, heikkenevät.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Byfavo-valmistetta, jos sinulla on jokin vakava sairaus ja erityisesti jos

- sinulla on hyvin matala tai hyvin korkea verenpaine tai sinulla on taipumusta pyörtyä
- sinulla on sydänongelmia, erityisesti hyvin hidas tai epäsäännöllinen sydämen syke
- sinulla on hengitysvaikeuksia, kuten hengenahdistusta
- sinulla on vakavia maksaongelmia
- sinulla on sairaus nimeltä myasthenia gravis, jossa lihaksesi ovat heikkoja
- käytät säännöllisesti huumeita tai sinulla on ollut ongelmia huumeiden käytön kanssa aikaisemmin.

Byfavo voi aiheuttaa muistin tilapäisen menetyksen. Lääkäri arvioi tilasi ennen lähtöä sairaalasta tai klinikalta ja antaa tarvittavaa neuvontaa.

## **Lapset ja nuoret**

Byfavo ei pitäisi antaa alle 18-vuotiaille potilaille, koska sitä ei ole testattu lapsilla ja nuorilla.

## **Muut lääkevalmisteet ja Byfavo**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, erityisesti

- opioideja (mukaan lukien särkylääkkeitä, kuten morfiinia, fentanyyliä ja kodeiinia tai tiettyjä yskänlääkkeitä tai huumeiden korvaushoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- psykoosilääkkeitä (tiettyjen psyykkisten sairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- anksiolyytteja (rauhottavia tai ahdistusta vähentäviä lääkkeitä)
- unettavia lääkkeitä (esim. tematsepaamia tai diatsepaamia)
- masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- tiettyjä antihistamiineja (allergian hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- tiettyjä verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

On tärkeää kertoa lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat muita lääkkeitä, sillä useamman kuin yhden lääkkeen samanaikainen käyttö voi muuttaa lääkkeiden vaikutusta.

## **Byfavo alkoholin kanssa**

Alkoholi voi muuttaa Byfavon vaikutusta. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle:

- kuinka paljon alkoholia juot säännöllisesti tai jos alkoholin käytössä on ollut ongelmia.

Älä juo alkoholia 24 tuntiin ennen Byfavon saamista.

## **Raskaus ja imetys**

Älä käytä Byfavo, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Jos imetät, älä imetä 24 tuntiin lääkkeen antamisen jälkeen.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Byfavo aiheuttaa uneliaisuutta, muistamattomuutta ja vaikuttaa keskittymiskykyyn. Vaikka nämä vaikutukset häviävät nopeasti, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin vaikutukset ovat hävinneet kokonaan. Kysy lääkäriltäsi, milloin voit taas ajaa tai käyttää koneita.

Byfavo sisältää dekstraani 40:tä injektiota varten.

Tämä lääke sisältää 79,13 mg dekstraani 40:tä injektiopulloa kohden. Dekstraanit voivat joskus harvoin aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita. Jos sinulla on hengitysvaikeuksia tai turvotusta tai tunnet olosi heikoksi, ota heti yhteyttä lääkäriin.

## **3. Miten Byfavo-valmistetta annetaan**

Lääkäri päättää sinulle sopivasta annoksesta.

Hengitystäsi, sydämen sykkettäsi ja verenpainettasi seurataan toimenpiteen aikana, ja lääkäri säätää annosta tarpeen mukaan.

Lääkäri antaa sinulle Byfavo suoneen (verenkiertoon) ennen lääketieteellistä tutkimusta tai toimenpidettä ja sen aikana. Byfavo sekoitetaan steriiliin keittosuolaliuokseen ennen sen käyttöä.

## **Toimenpiteen jälkeen**

Lääkäri tai sairaanhoitaja tutkii sinut jonkin aikaa sedaation jälkeen varmistaakseen, että voit hyvin ja voit mennä kotiin.

## **Jos sinulle annetaan liikaa Byfavo-valmistetta**

Jos sinulle annetaan liikaa Byfavo-valmistetta, sinulle voi tulla seuraavia oireita:

- huimaus
- sekavuus

- uneliaisuus
- sumentunut näkö tai tahdottomat silmänliikkeet (levottomat silmät)
- rauhattomuus
- heikko olo
- matala verenpaine
- hidas sydämen syke
- hidas ja pinnallinen hengitys
- tajunnan menettäminen.

Lääkärisi osaa hoitaa sinua.

Kysy lääkäriltäsi tai sairaanhoitajaltasi, jos sinulla kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (*useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä*)

- Matala verenpaine
- Epätavallisen hidas tai pinnallinen hengitys (ja veren matala happipitoisuus)

Yleiset haittavaikutukset (*korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä*)

- Päänsärky
- Huimaus
- Hidas sydämen syke
- Pahoinvointi
- Oksentelu

Melko harvinaiset haittavaikutukset (*korkeintaan 1 käyttäjällä sadasta*)

- Uneliaisuus
- Palelu
- Vilunväristykset
- Hikka

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. Byfavo-valmisteen säilyttäminen**

Tämän lääkkeen säilytyksestä vastaavat sairaalan tai klinikan ammattilaiset.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius käytön aikana on osoitettu 24 tunnin ajan 20-25 °:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaaminen / käyttövalmiiksi saattaminen estää mikrobikontaminaation riskin, tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.3).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia tai värin muutoksia.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Byfavo sisältää

- Vaikuttava aine on remimatsolaami. Yksi injektiopullo sisältää remimatsolaamibesylaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa remimatsolaamia. Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 2,5 mg remimatsolaamia.
- Muut aineet ovat
  - Dekstraani 40 injektiota varten
  - laktoosimonohydraatti
  - kloorivetyhappo
  - natriumhydroksidi.

Ks. kohta 2, "Byfavo sisältää dekstraani 40:tä injektiota varten".

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Byfavo on valkoinen tai lähes valkoinen injektiokuiva-aine liuosta varten.

#### Pakkauskoost

10 injektiopullon pakkaus

#### **Myyntiluvan haltija**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

#### **Valmistaja**

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b>	<b>Magyarország</b>

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

#### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:



## **Byfavo 20 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten**

### **VAIN LASKIMONSISÄISESTI.**

#### **Ennen käyttöä saatettava käyttökuntoon 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuksella**

Lue valmisteyhteenvedo huolellisesti ennen käyttöä.

Remimatsolaamia saavat antaa vain sedaatioon perehtyneet lääkärit. Erillisen terveydenhuollon ammattilaisen on valvottava potilasta eikä hän osallistu toimenpiteen suorittamiseen. Hänen ainoana tehtävänä on potilaan seuranta. Koko henkilöstön täytyy olla koulutettuja havaitsemaan ja hoitamaan hengitysteiden tukkeutuminen, hypoventilaatio ja apnea, mukaan lukien ilmäteiden pitäminen avoimina, avustettu ventilaatio ja kardiovaskulaarinen elvytys. Potilaan hengitys- ja sydäntoimintoja on seurattava jatkuvasti. Elvytyslääkevalmisteita sekä ikään ja kokoon sopivia laitteita ilmäteiden avoimuuden palauttamiseksi ja pussi-/venttiili-/maskiventilaatiota varten on oltava välittömästi saatavilla. Bentsodiatsepiinin antagonistia (flumatseniilia, remimatsolaamin vaikutukset kumoavaa lääkettä) on oltava välittömästi käytettävissä.

#### Käyttökuntoon saattamista koskevat ohjeet

Huomautus: Byfavon käsittelyn, valmistelun ja käytön aikana on noudatettava tiukkoja aseptisia tekniikoita.

Käyttökuntoon saattamiseksi käytä steriiliä neulaa ja 10 ml:n steriiliä ruiskua, poista injektiopullon korkki, puhkaise injektiopullon tulppa 90 asteen kulmassa ja lisää 8,2 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektioliuosta, ja ohjaa suolaliuksen virtaus injektiopullon seinämää kohti. Kääntelee injektiopulloa varovasti, kunnes sisältö on täysin liuennut. Käyttövalmis liuos on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää. Injektiopullossa remimatsolaamin pitoisuus on lopulta 2,5 mg/ml.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on tutkittava ennen käyttöä silmämääräisesti hiukkasten varalta. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai värinmuutosta, se on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kertakäyttöinen. Käyttämätön osa on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### Yhteensopimattomuudet

Byfavo ei ole yhteensopiva infuusioon tarkoitettun Ringerin laktaattiliuksen (tunnetaan myös nimellä natriumlaktaattiliuos tai Hartmannin liuos), Ringerin asetaattiliuksen tai Ringerin bikarbonaattiliuksen kanssa.

Käyttövalmista lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin alla mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

#### Yhteensopivuudet

Käyttövalmiin Byfavon on osoitettu olevan yhteensopiva seuraavien laskimoon annettavien nesteiden kanssa, kun ne annetaan samassa letkussa laskimoon:

- glukoosi (5 %) injektioliuos
- glukoosi (20 %) injektioliuos
- glukoosi (5 %) – natriumkloridi (0,45 %) -injektioliuos
- Ringerin liuos
- natriumkloridi-injektioliuos (0,9 %)

Yhteensopivuutta muiden laskimonsisäisesti annettavien nesteiden kanssa ei ole arvioitu.

### Kesto aika

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 20–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaaminen / käyttövalmiiksi saattaminen estää mikrobikontaminaation riskin, tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### Säilytys

Pitä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Byfavo 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten, liuos remimatsolaami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Byfavo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Byfavo-valmistetta
3. Miten Byfavo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Byfavo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Byfavo on ja mihin sitä käytetään**

Byfavo on lääke, jonka vaikuttava aine on remimatsolaami. Tämä kuuluu bentsodiatsepiini-nimisten lääkkeiden ryhmään. Byfavo annetaan, jotta menetät tajuntasi (nuket) leikkauksen aikana.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Byfavo-valmistetta**

**Sinulle ei saa antaa Byfavo-valmistetta**

- jos olet allerginen remimatsolaamille, muille bentsodiatsepiineille (kuten midatsolaamille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva myasthenia gravis (lihassetheikkous), jossa rintalihaksesi, jotka auttavat hengittämään, heikkenevät.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Byfavo-valmistetta, jos sinulla on jokin vakava sairaus ja erityisesti jos

- sinulla on hyvin matala tai hyvin korkea verenpaine tai sinulla on taipumusta pyörtyä
- sinulla on sydänongelmia, erityisesti hyvin hidas tai epäsäännöllinen sydämen syke
- sinulla on hengitysvaikeuksia, kuten hengenahdistusta
- sinulla on vakavia maksaongelmia
- sinulla on sairaus nimeltä myasthenia gravis, jossa lihaksesi ovat heikkoja
- käytät säännöllisesti huumeita tai sinulla on ollut ongelmia huumeiden käytön kanssa aikaisemmin.

Byfavo voi aiheuttaa muistin tilapäisen menetyksen. Lääkäri arvioi tilasi ennen lähtöä sairaalasta tai klinikalta ja antaa tarvittavaa neuvontaa.

Jotkin potilaat, joille tehdään leikkauksia, voivat kokea äkillisen sekavuustilan (delirium) leikkauksen jälkeen. Tämä on yleisempää potilailla, joille tehdään suuria leikkauksia, jotka ovat vanhempia, joilla on muistiongelmia ja jotka altistuvat anestesiaalle/sedaatiolle, joka on syvä ja/tai pitkäaikainen, tai

joilla on infektoita. Deliriumpotilailla voi olla vaikeuksia seurata keskustelua, he voivat joskus olla hämmentyneitä muita useammin, he voivat kiihtyä ja olla levottomia tai uneliaita ja hyvin hitaita, ja heillä voi olla eloisia unia tai he voivat kuulla melua tai ääniä, joita ei ole olemassa. Lääkärisi arvioi tilasi ja järjestää tarvittavan hoidon sen hoitamiseksi.

Bentsodiatsepiinit saavat joskus aikaan vaikutuksia, jotka ovat vastakkaisia niille, joihin lääkkeellä pyritään. Olet ehkä kuullut näitä kutsuttavan nimellä ”paradoksiset” vaikutukset. Niitä ovat mm. aggressiivinen käytös, kiihtyneisyys, ahdistuneisuus. Ne ovat yleisempiä vanhemmilla ihmisillä, jotka saavat suuria lääkeannoksia tai kun lääke annetaan nopeasti.

### **Lapset ja nuoret**

Byfavo ei pitäisi antaa alle 18-vuotiaille potilaille, koska sitä ei ole testattu lapsilla ja nuorilla.

### **Muut lääkevalmisteet ja Byfavo**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, erityisesti

- opioideja (mukaan lukien särkylääkkeitä, kuten morfiinia, fentanyyliä ja kodeiinia tai tiettyjä yskänlääkkeitä tai huumeiden korvaushoidossa käytettäviä lääkkeitä)
- psykoosilääkkeitä (tiettyjen psyykkisten sairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- anksiolyytteja (rauhottavia tai ahdistusta vähentäviä lääkkeitä)
- unettavia lääkkeitä (esim. tematsepaamia tai diatsepaamia)
- masennuksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- tiettyjä antihistamiineja (allergian hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- tiettyjä verenpaineen hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

On tärkeää kertoa lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat muita lääkkeitä, sillä useamman kuin yhden lääkkeen samanaikainen käyttö voi muuttaa lääkkeiden vaikutusta.

### **Byfavo alkoholin kanssa**

Alkoholi voi muuttaa Byfavon vaikutusta. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, kuinka paljon alkoholia juot säännöllisesti tai jos sinulla on ollut ongelmia alkoholin käytön kanssa.

Älä juo alkoholia 24 tuntiin ennen Byfavon saamista.

### **Raskaus ja imetys**

Älä käytä Byfavo, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

Jos imetat, älä imetä 24 tuntiin lääkkeen antamisen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Byfavo aiheuttaa uneliaisuutta, muistamattomuutta ja vaikuttaa keskittymiskykyyn. Vaikka nämä vaikutukset häviävät nopeasti, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin vaikutukset ovat hävinneet kokonaan. Kysy lääkäriltäsi, milloin voit taas ajaa tai käyttää koneita.

Byfavo sisältää dekstraani 40:tä injektiota varten.

Tämä lääke sisältää 198 mg dekstraani 40:tä injektio-pulloa kohden. Dekstraanit voivat joskus harvoin aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita. Jos sinulla on hengitysvaikeuksia tai turvotusta tai tunnet olosi heikoksi, ota heti yhteyttä lääkäriin.

## **3. Miten Byfavo-valmistetta annetaan**

Lääkäri päättää sinulle sopivasta annoksesta.

Hengitystäsi, sydämen sykkettäsi ja verenpainettasi seurataan toimenpiteen aikana, ja lääkäri säätää annosta tarpeen mukaan.

Lääkäri antaa sinulle Byfavo suoneen (verenkiertoon) ennen leikkausta ja sen aikana. Byfavo sekoitetaan steriiliin natriumkloridiliuokseen ennen sen käyttöä. Voit tarvita useita lääkkeitä pysyäksesi unessa, ilman kipua, hengittääksesi hyvin ja pitääksesi verenpaineen vakaana. Lääkäri päättää, mitä lääkkeitä tarvitset.

Toipumisajan antamisen päätyttyä odotetaan olevan 12–15 minuuttia.

#### **Jos sinulle annetaan liikaa Byfavo-valmistetta**

Jos sinulle annetaan liikaa Byfavo-valmistetta, sinulle voi tulla seuraavia oireita:

- matala verenpaine
- hidas sydämen syke
- hidas ja pinnallinen hengitys.

Lääkärisi osaa hoitaa sinua.

Kysy lääkäriltäsi tai sairaanhoitajaltasi, jos sinulla kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä.

#### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (*useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä*)

- Hidas sydämen syke
- Matala verenpaine
- Pahoinvointi
- Oksentelu

Yleiset haittavaikutukset (*korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä*)

- Kiihtyneisyys
- Päänsärky
- Huimaus
- Epätavallisen hidas tai pinnallinen hengitys (ja veren matala happipitoisuus)
- Pitkäaikainen uneliaisuus tai tajuttomuus leikkauksen jälkeen
- Vilunväristykset

Melko harvinaiset haittavaikutukset (*korkeintaan 1 käyttäjällä sadasta*)

- Hikka
- Kielen epänormaali asento suussa (ylempänä, kohti kitalakea, ja taempana suussa kuin yleensä)
- Palelu

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta\*. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. Byfavo-valmisteen säilyttäminen**

Tämän lääkkeen säilytyksestä vastaavat sairaalan tai klinikan ammattilaiset.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius käytön aikana on osoitettu 24 tunnin ajan 20-25 °:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaaminen / käyttövalmiiksi saattaminen estää mikrobikontaminaation riskin, tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.3).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia tai värin muutoksia.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Byfavo sisältää**

- Vaikuttava aine on remimatsolaami. Yksi injektiopullo sisältää remimatsolaamibesylaattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa remimatsolaamia. Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 5 mg remimatsolaamia, joka laimennetaan edelleen ennen käyttöä. Lääkäri päättää sinulle sopivan tarkan määrän.
- Muut aineet ovat
  - Dekstraani 40 injektiota varten
  - laktoosimonohydraatti
  - kloorivetyhappo
  - natriumhydroksidi.

Ks. kohta 2, "Byfavo sisältää dekstraani 40:tä injektiota varten".

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Byfavo on valkoinen tai lähes valkoinen kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infuusionestettä varten (jauhe konsentraattia varten).

#### Pakkauskoot

10 injektiopullon pakkaus

### **Myyntiluvan haltija**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

### **Valmistaja**

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

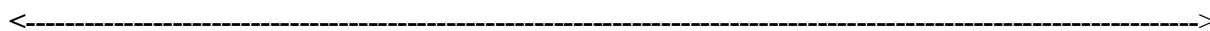
Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

**Byfavo 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi injektio-/infusionestettä varten, liuos**

**VAIN LASKIMONSISÄISESTI.**

**Ennen käyttöä saatettava käyttökuntoon ja laimennettava edelleen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella**

Lue valmisteyhteenvedo huolellisesti ennen käyttöä.

Remimatsolaamia saa antaa vain sairaaloissa tai riittävästi varustelluissa avohoitoklikoissa anestesiaan perehtyneiden lääkäreiden toimesta.

Verenkiertoa ja hengitystä on valvottava jatkuvasti (esim. sydänsähkökäyrä (EKG), pulssioksimetria), ja tilojen ilmäteiden pitämiseksi avoimina, tehohengityksen ja muiden elvytystilojen on oltava välittömästi saatavilla koko ajan.

### Käyttöohjeet

#### Yleiset varotoimet

Kukin injektiopullo on kertakäyttöinen. Valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on tehtävä käyttämällä aseptisia tekniikoita. Avatun injektiopullon sisältö on käytettävä välittömästi (valmisteyhteenvedon kohta 6.3). Neulan tukkeutumisen välttämiseksi neula on vietävä sisään 45–60 asteen kulmassa niin että neulan aukko on ylöspäin (eli poispäin tulpasta), tähän viitataan joskus nimellä ”viisto reuna ylös”. Pientä painetta käytetään ja kulmaa suurennetaan asteittain neulan mennessä injektiopulloon. Neulan pitäisi olla 90 asteen kulmassa juuri silloin kun neulan viisto reuna läpäisee tulpan.

#### Käyttövalmiiksi saattamisen ohjeet

Byfavo on saatettava käyttövalmiiksi lisäämällä 10 ml injektioihin käytettävää natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) ja pyöritettävä varovasti, kunnes jauhe liukenee kokonaan. Käyttövalmiiksi saatettu Byfavo on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen. Liuos on hävitettävä, jos havaitaan näkyviä hiukkasia tai värjäytyksiä.

#### Laimennusohjeet

Antoa varten käyttövalmiiksi saatettu neste on laimennettava edelleen. Sopiva määrä käyttövalmiiksi saatettua remimatsolaamiliuosta on otettava injektiopullosta ja lisättävä ruiskuun tai infuusiopussiin, joka sisältää natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) liuoksena, jotta saadaan loppupitoisuus 1–2 mg/ml remimatsolaamia (taulukko 1)

**Taulukko 1 Laimennusohjeet**

<b>Käyttövalmiiksi saatettu liuos</b>	<b>Loppupitoisuus 2 mg/ml</b>	<b>Loppupitoisuus 1 mg/ml</b>
5 mg/ml (50 mg saatettu käyttövalmiiksi 10 ml:lla)	Laimenna 10 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta 15 ml:lla injektioihin käytettävää natriumkloridiliuosta (0,9 %)	Laimenna 10 ml käyttövalmiiksi saatettua liuosta 40 ml:lla injektioihin käytettävää natriumkloridiliuosta (0,9 %)



### Anto muiden nesteiden kanssa

Kun Byfavo on saatettu käyttövalmiiksi ja laimennettu käyttöä varten natriumkloridilla (0,9 %) edellä kuvatulla tavalla, yhteensopivuus on osoitettu seuraavien kanssa:

glukoosi (5 %) infuusio laskimoon

glukoosi (20 %) w/v infuusioliuos

natriumkloridi 0,45 % w/v ja glukoosi 5 % w/v infuusioliuos

natriumkloridi 0,9 % infuusio laskimoon

Ringerin liuos (natriumkloridi 8,6 g/l, kaliumkloridi 0,3 g/l, kalsiumklorididihydraatti 0,33 g/l)

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta lääkevalmisteiden kanssa, paitsi tässä kohdassa mainittujen nesteiden kanssa.

### Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuudet Byfavon ja samanaikaisesti annettujen liuosten kanssa voi johtaa sakkautumiseen/samentumiseen, joka voi tukkeaa verisuonikatettrin. Byfavo ei ole yhteensopiva infuusioon tarkoitetun Ringerin laktaattiliuoksen (tunnetaan myös nimellä natriumlaktaattiliuos tai Hartmannin liuos), Ringerin asetaattiliuoksen tai Ringerin bikarbonaattiliuoksen kanssa eikä muiden alkalisten liuosten kanssa, koska valmisteen liukoisuus on huono pH-arvossa 4 ja sitä korkeammassa pH-arvossa.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa tai antaa samanaikaisesti saman infuusioletkun kautta muiden kuin kohdassa ”Antaminen muiden nesteiden kanssa” mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

### Käytön aikainen stabiilius käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia 20–25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta, paitsi jos avaaminen / käyttövalmiiksi saattaminen estää mikrobikontaminaation riskin, tuote tulisi käyttää välittömästi. Jos lääkevalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### Säilytys

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa valolta suojassa.