

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Byfavo 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține besilat de remimazolam, echivalentul a 20 mg de remimazolam.  
După reconstituire, fiecare ml conține remimazolam 2,5 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 79,13 mg dextran 40 injectabil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Remimazolamul este indicat la adulți pentru sedarea procedurală.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Remimazolamul trebuie administrat doar de profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în sedare. Pacientul trebuie monitorizat pe toată durata sedării de alt cadru medical, care nu este implicat în desfășurarea procedurii și a cărui sarcină unică este monitorizarea pacientului. Personalul trebuie să fie instruit cu privire la depistarea și gestionarea obstrucției căilor respiratorii, a hipoventilației și a apneei, inclusiv în ceea ce privește menținerea permeabilității căilor respiratorii ale pacientului, ventilația pentru susținerea funcției respiratorii și resuscitarea cardiovasculară. Funcția respiratorie și cardiacă a pacientului trebuie monitorizate continuu. Trebuie să fie disponibile imediat medicamente necesare pentru resuscitare și echipamente de restabilire a permeabilității căilor respiratorii și de ventilație cu balon autogonflabil cu valvă și mască adecvate vârstei și mărimii. Trebuie să fie disponibil pentru utilizare imediată un medicament care anulează efectele benzodiazepinelor (flumazenil).

### Doze

Doza de remimazolam trebuie stabilită individual, până se ajunge la doza eficientă care asigură nivelul dorit de sedare și reduce la minimum reacțiile adverse (vezi tabelul 1). Dacă este necesar, se pot administra doze suplimentare pentru a induce sau a menține nivelul dorit de sedare. Trebuie să treacă cel puțin 2 minute înainte de administrarea oricărei doze suplimentare, pentru a se putea evalua complet efectul sedativ. Dacă administrarea a 5 doze de remimazolam în decurs de 15 minute nu

generează nivelul dorit de sedare , trebuie luată în considerare adăugarea sau înlocuirea cu alt sedativ. Remimazolamul este asociat cu un debut rapid și un sfârșit rapid al sedării. În studiile clinice, sedarea maximă s-a obținut la 3-3,5 minute după bolusul inițial, iar pacienții au devenit complet conștienți la 12-14 minute de la ultima doză de remimazolam.

Se știe că administrarea concomitentă de medicamente opioide mărește efectul sedativ al remimazolamului și deprimă răspunsul respirator la stimularea cu dioxid de carbon (vezi pct. 4.4 și 4.5).

**Tabelul 1: Ghid de dozare pentru adulți\***

	<b>Adulți cu vârsta &lt;65 de ani</b>	<b>Vârstnici cu vârsta ≥65 de ani și/sau cu ASA-PS# III-IV și/sau greutatea &lt;50 kg</b>
<b>Sedare procedurală cu un opioid**</b>	<u>Inducție</u> Se administrează opioidul* Se așteaptă 1-2 min Doză inițială: Injecție: 5 mg (2 ml) în decurs de 1 min Se așteaptă 2 min  <u>Mentținere / titrare</u> Injecție: 2,5 mg (1 ml) în decurs de 15 s  Doza totală maximă administrată în studiile clinice a fost de 33 mg.	<u>Inducție</u> Se administrează opioidul* Se așteaptă 1-2 min Doză inițială: Injecție: 2,5-5 mg (1-2 ml) în decurs de 1 min Se așteaptă 2 min  <u>Mentținere / titrare</u> Injecție: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) în decurs de 15 s  Doza totală maximă administrată în studiile clinice a fost de 17,5 mg.
<b>Sedare procedurală fără opioide</b>	<u>Inducție</u> Injecție: 7 mg (2,8 ml) în decurs de 1 min Se așteaptă 2 min  <u>Mentținere / titrare</u> Injecție: 2,5 mg (1 ml) în decurs de 15 s  Doza totală maximă administrată în studiile clinice a fost de 33 mg.	<u>Inducție</u> Injecție: 2,5-5 mg (1-2 ml) în decurs de 1 min Se așteaptă 2 min  <u>Mentținere / titrare</u> Injecție: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) în decurs de 15 s  Doza totală maximă administrată în studiile clinice a fost de 17,5 mg.

\* Pentru administrarea la pacienții care iau concomitent opioide, medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC, alcool sau benzodiazepine, vezi pct. 4.4.

\*\* De exemplu, 50 micrograme de fentanil sau o doză redusă în mod corespunzător pentru vârstnici sau pacienți debilitați. Pentru dozele de fentanil administrate în studiile clinice, vezi pct. 5.1.

# American Society of Anesthesiologists Physical Status (statusul fizic conform Societății Americane a Anesteziștilor)

### Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici, pacienți cu statusul fizic conform Societății Americane a Anesteziștilor (ASA-PS) III-IV și pacienți cu greutatea <50 kg*

Pacienții vârstnici și pacienții cu ASA-PS III-IV pot fi mai sensibili la efectele sedativelor. Prin urmare, înainte de administrarea remimazolamului, are o importanță deosebită evaluarea atentă a stării generale a pacienților cu vârsta ≥65 de ani și/sau cu ASA-PS III-IV, în special a celor cu greutate mică (<50 kg), atunci când se ia decizia privind ajustările individualizate ale dozelor pentru acești pacienți (vezi pct. 4.4).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală de orice grad [incluzând pacienții cu rată de filtrare glomerulară (GFR) <15 ml/min].

### *Insuficiență hepatică*

Enzima de metabolizare a remimazolamului [carboxilesteraza-1 (CES-1)] este localizată predominant la nivel hepatic, iar clearance-ul remimazolamului este afectat de stadiile avansate de insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scoruri Child-Pugh 5 și 6) sau moderată (scoruri Child-Pugh 7-9). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scoruri Child-Pugh 10-15; date disponibile de la doar 3 subiecți din studiile clinice), efectele clinice pot fi mai pronunțate și pot dura mai mult decât la subiecții sănătoși. Nu sunt necesare modificări ale dozelor, dar trebuie acordată atenție deosebită intervalului de administrare a dozei ajustate, iar doza de remimazolam trebuie ajustată cu atenție pentru a avea efect la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea remimazolamului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și <18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Remimazolamul este destinat administrării intravenoase. Remimazolamul trebuie reconstituit înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9 %).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare și privind administrarea împreună cu alte lichide, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.  
Miastenia gravis instabilă.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Reacții adverse cardiorespiratorii

Au fost raportate reacții adverse cardiorespiratorii în asociere cu utilizarea remimazolamului, printre care deprimare respiratorie, bradicardie și hipotensiune arterială. Administrarea remimazolamului poate fi asociată cu creșterea tranzitorie a frecvenței cardiace (10-20 bătăi pe minut), începând chiar la 30 de secunde după inițierea dozei (corespunzând momentului concentrației maxime de remimazolam), înainte de a dispărea în decurs de aproximativ 30 de minute după oprirea administrării. Această creștere a frecvenței cardiace coincide cu scăderea tensiunii arteriale și poate afecta corectarea intervalului QT pentru frecvența cardiacă, acest lucru traducându-se printr-o scurtă prelungire a intervalului QTcF în primele câteva minute după dozare.

Trebuie acordată o atenție specială pacienților vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de ani), pacienților cu insuficiență a funcției respiratorii și/sau cardiace sau pacienților cu o stare generală de sănătate deficitară (vezi pct. 4.2).

### Utilizarea concomitentă a opioidelor

Utilizarea concomitentă a remimazolamului și a opioidelor poate să cauzeze sedare profundă, deprimare respiratorie, comă și deces. Se recomandă precauție la pacienții cu istoric de utilizare îndelungată a opioidelor; nu trebuie presupus că aceste efecte se vor atenua (vezi pct. 4.5).

### Utilizarea concomitentă a alcoolului etilic/medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC

Utilizarea concomitentă a remimazolamului cu alcool etilic și/sau cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC trebuie evitată. Consumul de alcool etilic trebuie evitat cu 24 de ore înainte de administrarea remimazolamului. O astfel de utilizare concomitentă poate mări efectele clinice ale remimazolamului, ducând eventual la sedare severă sau la deprimare respiratorie relevantă clinic (vezi pct. 4.5).

### Utilizarea pe termen lung a medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC

Pacienții cărora li se administrează terapie de lungă durată cu benzodiazepine (de exemplu, pentru insomnie sau tulburări anxioase) pot dezvolta toleranță la efectele sedative ale remimazolamului. Astfel, poate fi necesară o doză cumulativă mai mare de remimazolam pentru a obține nivelul dorit de sedare. Se recomandă respectarea regimului de titrare a dozei de la pct. 4.2 și creșterea treptată în funcție de răspunsul pacientului la sedare, până când se obține profunzimea dorită a sedării (vezi pct. 4.5).

### Monitorizare

Remimazolamul trebuie administrat doar de profesioniști din domeniul sănătății care au experiență în sedare și care nu sunt implicați în desfășurarea procedurii, într-un spațiu complet echipat pentru monitorizarea și susținerea funcției respiratorii și a celei cardiovasculare. Personalul care administrează medicamentul trebuie să fie instruit în mod corespunzător în recunoașterea și gestionarea reacțiilor adverse eventuale, inclusiv în resuscitare respiratorie și cardiacă (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul procedurii și după aceasta, în vederea depistării semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și de sedare. De asemenea, medicul trebuie să cunoască durata tipică de revenire a pacientului de sub efectele remimazolamului și opioidului administrate concomitent în studiile clinice (vezi pct. 5.1), dar și că aceasta poate varia de la un pacient la altul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție până când cadrul medical consideră că și-au revenit suficient.

### Amnezie

Remimazolamul poate cauza amnezie anterogradă. Dacă se prelungeste, amnezia poate pune probleme pacienților din ambulatoriu, care sunt programați a fi externati după intervenție. După administrarea remimazolamului, pacienții trebuie evaluați de medicul lor și externati din spital sau lăsați să plece din cabinetul de consultații doar după ce au primit sprijinul și recomandările adecvate.

### Insuficiență hepatică

Efectele clinice pot fi mai pronunțate și pot dura mai mult la pacienții cu insuficiență hepatică severă, din cauza clearance-ului scăzut (vezi pct. 5.2). Trebuie acordată o atenție deosebită intervalelor de administrare a dozei ajustate (vezi pct. 4.2). Acești pacienți pot fi mai susceptibili la deprimare respiratorie (vezi pct. 4.8).

### Miastenia gravis

Trebuie acordată o atenție specială când se administrează remimazolam unui pacient cu miastenia gravis (vezi pct. 4.3).

### Abuz și dependență fizică de medicament

Remimazolamul are potențial de abus și de inducere a dependenței. Acest lucru trebuie avut în vedere la prescrierea sau administrarea remimazolamului, în cazul în care există îngrijorări privind un risc crescut de utilizare greșită sau de abus.

## Excipienți

### *Dextran*

Acest medicament conține 79,13 mg de dextran 40 injectabil în fiecare flacon. Dextranii pot cauza reacții anafilactice/anafilactoide la unii pacienți.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente

Remimazolamul este metabolizat de CES, tipul 1A. Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile cu alte medicamente. Datele *in vitro* sunt sintetizate la pct. 5.2.

### Interacțiuni farmacodinamice între medicamente

#### *Sedare prelungită în asociere cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC și cu opioide*

Administrarea concomitentă a remimazolamului cu opioide și cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC, inclusiv cu alcool etilic, este de natură să cauzeze sedare prelungită și deprimare cardiorespiratorie. Printre exemple se numără derivați opioizi (utilizați ca analgezice, antitusive sau ca tratament de substituție), antipsihotice, alte benzodiazepine (utilizate ca anxiolitice sau hipnotice), barbiturice, propofol, ketamină, etomidat, antidepressive sedative, antihistaminice H1 de generație veche și medicamente antihipertensive cu acțiune centrală.

Utilizarea concomitentă a remimazolamului și a opioidelor poate cauza sedare profundă și deprimare respiratorie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea deprimării respiratorii și urmărirea profunzimii sedării (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Consumul de alcool etilic trebuie evitat cu 24 de ore înainte de administrarea remimazolamului, întrucât poate mări puternic efectul sedativ al remimazolamului (vezi pct. 4.4).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea remimazolamului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate în cazuri de sarcină).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Byfavo în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se știe dacă remimazolamul și metabolitul principal al acestuia (CNS7054) se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția remimazolamului și a CNS7054 în lapte (pentru detalii, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari; prin urmare, trebuie evitată administrarea remimazolamului la mame care alăptează. Dacă este necesar să se administreze remimazolam, atunci se recomandă întreruperea alăptării timp de 24 de ore după administrare.

### Fertilitatea

Nu există date privind efectele remimazolamului asupra fertilității la om. În studiile la animale nu a existat niciun efect asupra capacității de împerechere sau asupra fertilității în asociere cu tratamentul cu remimazolam (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Remimazolamul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Înainte de a i se administra remimazolam, pacientul trebuie avertizat să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la recuperarea completă. Medicul trebuie să decidă când i se poate permite pacientului să plece acasă sau să-și reia activitățile normale, utilizând ca bază pentru luarea deciziei datele privind recuperarea obținute din studiile clinice pivot (vezi pct. 5.1). Se recomandă ca pacientului să i se ofere sprijin și recomandări adecvate la întoarcerea acasă după externare (vezi pct. 4.4).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cărora li se administrează remimazolam intravenos sunt hipotensiune arterială (37,2 %), deprimare respiratorie (13,1 %) și bradicardie (6,8 %). Trebuie luate măsuri de siguranță pentru a gestiona apariția acestor reacții adverse în practica clinică (vezi pct. 4.4).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu remimazolamul administrat intravenos observate la sedarea procedurală în studiile clinice controlate și după punerea pe piață sunt prezentate în tabelul 2 de mai jos, în conformitate cu clasificarea pe sisteme de organe și frecvență conform MedDRA. În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel**

Tulburări ale sistemului imunitar Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Cefalee Amețeli Somnolență
Tulburări cardiace Frecvente	Bradycardie <sup>1*</sup>
Tulburări vasculare Foarte frecvente	Hipotensiune arterială <sup>2*</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente Mai puțin frecvente	Deprimare respiratorie <sup>3*</sup> Sughiț
Tulburări gastro-intestinale Frecvente Frecvente	Greață Vărsături
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Frisoane Senație de frig

<sup>1</sup> Bradycardia se referă la următoarele evenimente identificate: bradicardie, bradicardie sinusală și scăderea frecvenței cardiace.

<sup>2</sup> Hipotensiunea arterială cuprinde următoarele evenimente identificate: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială diastolică, scăderea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale sistolice și scăderea tensiunii arteriale diastolice.

<sup>3</sup> Deprimarea respiratorie cuprinde următoarele evenimente identificate: hipoxie, scăderea frecvenței respiratorii, acidoză respiratorie, bradipnee, dispnee, scăderea saturației de oxigen, zgomote respiratorii anormale, hipopnee, deprimare respiratorie și detresă respiratorie.

\* Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dintre reacțiile adverse raportate, hipotensiunea arterială, deprimarea respiratorie și bradicardia reprezintă concepte medicale care cuprind un grup de evenimente (vezi notele 1-3 de sub tabelul 2); incidența evenimentelor raportate la cel puțin 1 % din pacienții cărora li s-a administrat remimazolam este prezentată în tabelul 3 de mai jos, în funcție de nivelul de severitate:

**Tabelul 3: Reacții adverse selectate**

Reacție adversă Eveniment raportat	Ușoară	Moderată	Severă
Bradicardie			
Bradicardie	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hipotensiune arterială			
Hipotensiune arterială	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Hipotensiune arterială diastolică	8,7 %	0	0
Deprimare respiratorie			
Hipoxie	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Scăderea frecvenței respiratorii	1,5 %	0,4 %	0

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici și/sau pacienți cu ASA-PS III-IV*

În studiile controlate, pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani au avut, la sedarea procedurală, o frecvență mai mare a evenimentelor cuprinse sub denumirile hipotensiune arterială (47,0 % față de 33,3 %) și deprimare respiratorie (22,8 % față de 9,0 %) decât pacienții cu vârsta sub 65 de ani. De asemenea, pacienții cu ASA-PS III-IV au prezentat cu frecvență mai mare hipotensiune arterială (43,6 % față de 35,6 %) și deprimare respiratorie (17,6 % față de 11,8 %) decât pacienții cu ASA-PS I-II. Vârsta înaintată și scorul ASA-PS mai mare nu au fost asociate cu o frecvență mai mare a bradicardiei. Vezi și pct. 4.2 și 4.4.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

A fost raportată deprimare respiratorie (hipoxie/scăderea saturației de oxigen) la 2 din 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată și la 1 din 3 subiecți cu insuficiență hepatică severă înrolați într-un studiu dedicat, care a evaluat remimazolamul în insuficiența hepatică. Vezi și pct. 4.2.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Este de așteptat ca simptomele supradozajului cu remimazolam să fie o prelungire a acțiunilor farmacologice ale acestuia și se pot prezenta sub forma unuia sau a mai multora dintre următoarele semne și simptome: amețeli, confuzie, somnolență, vedere încețoșată sau nistagmus, agitație, slăbiciune, hipotensiune arterială, bradicardie, deprimare respiratorie și comă.

### Abordarea terapeutică a supradozajului

Trebuie monitorizate semnele vitale ale pacientului și trebuie inițiate măsuri de suport în funcție de starea clinică a pacientului, cum ar fi degajarea căilor respiratorii, asigurarea unei ventilații adecvate și



stabilirea unui acces intravenos adecvat. În special, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau pentru efectele asupra sistemului nervos central.

Flumazenilul, un antagonist specific al receptorului benzodiazepinelor, este indicat pentru neutralizarea totală sau parțială a efectelor sedative ale benzodiazepinelor și poate fi utilizat în situațiile în care este cunoscut sau suspectat supradozajul cu remimazolam.

Flumazenilul este destinat să acționeze ca adjuvant și nu ca înlocuitor al gestionării adecvate a supradozajului cu benzodiazepine. Flumazenilul va neutraliza doar efectele induse de benzodiazepine, dar nu va neutraliza efectele celorlalte medicamente administrate concomitent, de exemplu cele ale opioidelor.

După tratament, pacienții tratați cu flumazenil trebuie monitorizați o perioadă de timp adecvată pentru depistarea resedării, a deprimării respiratorii și a altor efecte reziduale ale benzodiazepinelor. Cu toate acestea, întrucât timpul de înjumătățire prin eliminare al flumazenilului este aproximativ același cu cel al remimazolamului, riscul de resedare după administrarea de flumazenil este mic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, hipnotice și sedative, codul ATC: N05CD14.

#### Mecanism de acțiune

Remimazolamul este un sedativ benzodiazepinic cu durată ultra scurtă de acțiune. Efectele remimazolamului asupra SNC sunt dependente de doza administrată intravenos și de prezența sau absența altor medicamente. Remimazolamul se leagă cu afinitate mare de situsuri pentru benzodiazepine ale receptorilor acidului gamma-aminobutiric tip A [GABA<sub>A</sub>], spre deosebire de metabolitul său, acidul carboxilic (CNS7054), care are o afinitate de aproximativ 300 de ori mai mică pentru acești receptori. Remimazolamul nu prezintă o selectivitate clară între subtipurile receptorului GABA<sub>A</sub>.

#### Efecte farmacodinamice

Principalul efect farmacodinamic al remimazolamului este sedarea.

S-a observat că sedarea începe la doze de 0,05-0,075 mg/kg administrate în bolus unic la adulți tineri sănătoși, cu debut la 1-2 min după administrare. Inducerea unei sedări ușoare până la moderate este asociată cu niveluri plasmatice de aproximativ 0,2 μg/ml. Pierderea cunoștinței se observă la doze de 0,1 mg/kg (vârstnici) sau de 0,2 mg/kg (adulți tineri sănătoși) și este asociată cu concentrații plasmatice de aproximativ 0,65 μg/ml. Profunzimea și durata sedării, precum și recuperarea după sedare sunt dependente de doză. Timpul până la recuperarea completă a stării de conștiință a fost de 10 min pentru doza de 0,075 mg/kg de remimazolam.

După administrare, remimazolamul poate cauza amnezie anterogradă, care împiedică pacientul să-și amintească evenimentele care au avut loc în timpul procedurii. Datele din chestionarul Brice provenite de la 743 de pacienți tratați cu remimazolam, evaluați la 10 minute după ce pacientul și-a recuperat complet starea de conștiință și la o zi după procedură, arată că 76 % din pacienți nu au avut nicio amintire despre procedură.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea remimazolamului s-a bazat pe două studii pivot, CNS7056-006 și CNS7056-008, efectuate la pacienți adulți (cu vârste între 18 și 95 de ani) cu ASA-PS I-III, care erau programați pentru colonoscopie sau, respectiv, pentru bronhoscopie. Baza de date privind siguranța pentru remimazolam a mai inclus și studiul CNS7056-015, un studiu dedicat privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu ASA-PS III/IV.

CNS7056-006 și CNS7056-008 sunt două studii clinice de fază 3 randomizate, dublu orb, controlate cu comparator activ și cu placebo, efectuate la pacienți adulți care au fost supuși colonoscopiei și, respectiv, bronhoscopiei. Tuturor pacienților li s-a administrat fentanil pentru analgezie înainte și în timpul procedurii (50 sau 75 μg sau o doză redusă pentru pacienții vârstnici/debilitați și doze suplimentare de 25 μg la intervale de cel puțin 5 min, după caz, dar fără să se depășească 200 μg). Pacienții au fost randomizați pentru remimazolam, midazolam – doze conform schemei de administrare aprobate local în SUA – sau placebo, în asociere cu terapie de salvare cu midazolam doză în funcție de decizia investigatorului.

Grupurile tratate cu remimazolam și placebo au fost dublu orb, iar grupul tratat cu midazolam a fost deschis, din cauza regimului diferit de dozare a midazolamului. După tratamentul prealabil cu fentanil pentru asigurarea analgeziei, pacienților li s-a administrat o doză inițială de 5,0 mg (2 ml) de remimazolam sau placebo corespunzător, în decurs de 1 minut, sau 1,75 mg de midazolam în decurs de 2 minute (sau 1,0 mg de midazolam în cazul pacienților cu vârsta ≥60 de ani sau debilitați sau cu boli cronice). Pentru grupurile tratate cu remimazolam și placebo au fost permise doze suplimentare de 2,5 mg (1 ml) la intervale de cel puțin 2 min, până când s-a obținut sedarea adecvată și, după caz, pentru menținerea sedării. Pentru grupul tratat cu midazolam au fost permise doze suplimentare de 1,0 mg în decurs de 2 minute, cu câte 2 minute între doze (sau 0,5 mg la pacienții cu vârsta ≥60 de ani sau debilitați sau cu boli cronice), pentru a obține și a menține sedarea adecvată.

Numărul de doze administrate suplimentar și dozele totale administrate de remimazolam, midazolam ca terapie de salvare și fentanil sunt prezentate în tabelul 4.

**Tabelul 4: Numărul de doze administrate suplimentar și dozele totale de remimazolam, midazolam ca terapie de salvare și fentanil din studiile clinice de fază 3 cu remimazolam administrat intravenos (set de siguranță)**

Parametru (medie ± abatere standard)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Placebo (terapie de salvare cu midazolam) (N=60)	Remimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Placebo (terapie de salvare cu midazolam) (N=59)
Număr de doze administrare suplimentar din medicamentul studiat	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Doze totale din medicamentul studiat [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Doze totale de midazolam ca terapie de salvare [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Doze totale de fentanil [μg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Setul de siguranță constă în toți pacienții randomizați cărora li se administrează orice cantitate din medicamentul studiat.

Criteriul final principal de evaluare, succesul procedurii, a fost definit ca reprezentând îndeplinirea tuturor aspectelor următoare:

- efectuarea procedurii de colonoscopie/bronhoscopie; ȘI
- fără necesitatea terapiei de salvare cu medicamente sedative; ȘI
- fără necesitatea a mai mult de 5 doze din medicamentul studiat în orice interval de 15 min (pentru midazolam: fără necesitatea a mai mult de 3 doze în orice interval de 12 min).

Pentru diferența dintre remimazolam și placebo ( $p < 0,0001$ ; tabelul 5 și tabelul 6) s-au observat rate de succes mai mari, semnificative statistic. Comparațiile între remimazolam și midazolam sunt descriptive și nu s-a efectuat testarea semnificației. În studiul dedicat CNS7056-015 privind siguranța

și eficacitatea la pacienții cu ASA-PS III/IV s-au observat rezultate similare, rata de succes a procedurii fiind de 27/32 (84,4 %) pentru remimazolam și de 0 % pentru placebo.

**Tabelul 5: Rate de succes ale procedurilor în studiile clinice de fază 3 cu remimazolam administrat intravenos, cu durata procedurii <30 de minute (set intenție de tratament)**

Studiu	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grup de tratament	Remimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Placebo (terapie de salvare cu midazolam) (N=58)	Remimazolam (N=280)	Midazolam (N=69)	Placebo (terapie de salvare cu midazolam) (N=58)
Succesul procedurii [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Eșecul procedurii [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Administrarea terapiei de salvare cu sedativ [N]	9	63	55	38	37	53
Prea multe doze în intervalul de timp [N]	17	55	42	10	10	10
Procedură nefinalizată [N]	7	2	1	9	5	3

Setul de analiză cu intenție de tratament cuprinde toți pacienții care au fost randomizați.

**Tabelul 6: Ratele de succes ale procedurilor în studiile clinice de fază 3 cu remimazolam administrat intravenos, cu durata procedurii ≥ 30 de minute (set intenție de tratament)**

Studiu	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grup de tratament	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (terapie de salvare cu midazolam) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (terapie de salvare cu midazolam) (N=5)
Succesul procedurii [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Eșecul procedurii [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Administrarea terapiei de salvare cu sedativ [N]	1	3	2	11	2	4
Prea multe doze în intervalul de timp [N]	1	1	2	4	0	0
Procedură nefinalizată [N]	0	0	0	0	0	0

Setul de analiză cu intenție de tratament cuprinde toți pacienții care au fost randomizați.

Profilul de debut și de recuperare al remimazolamului a fost caracterizat prin criteriile secundare de evaluare ale timpului până la eveniment evaluate în cele două studii de fază 3, CNS7056-006 și CNS7056-008. Timpul până la începerea procedurii a fost mai scurt ( $p<0,01$ ) în grupul tratat cu remimazolam decât în grupul placebo (terapie de salvare cu midazolam) (tabelul 7). Timpul până la recuperare este prezentat în funcție de durata procedurii (tabelele 8 și 9).

**Tabelul 7: Timpul până la inițierea procedurii în studiile clinice de fază 3 cu remimazolam administrat intravenos (set intenție de tratament)**

Studiu	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grup de tratament	Remimazolam	Midazolam	Placebo (terapie de salvare cu midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (terapie de salvare cu midazolam)
Număr de pacienți în analiză	296	102	60	300	68	60
Mediană (Î 95 %)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0, 20,0)	19,5 (18,0, 21,0)	4,1 (4,0, 4,8)	15,5 (13,8, 16,7)	17,0 (16,0, 17,5)
Min., max.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Setul de analiză cu intenție de tratament cuprinde toți pacienții care au fost randomizați.

**Tabelul 8: Timpul până la recuperare în studiile clinice de fază 3 cu remimazolam administrat intravenos, cu durata procedurii < 30 de minute (set intenție de tratament)**

Studiu	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grup de tratament	Remimazolam	Midazolam	Placebo (terapie de salvare cu midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (terapie de salvare cu midazolam)
Timpul de la ultima doză până la recuperarea completă a stării de conștiență <sup>1</sup> (minute)						
Număr de pacienți în analiză	284	97	57	268	63	54
Mediană (Î 95 %)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29,0 (24,0, 33,0)	10,3 (9,8, 12,0)	18,0 (11,0, 20,0)	17,5 (13,0, 23,0)
Min., max.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Timpul de la ultima doză până când pacientul a putut să plece <sup>2</sup> (minute)						
Număr de pacienți în analiză	294	98	58	260	62	53
Mediană (Î 95 %)	51,0 (49,0, 54,0)	56,5 (52,0, 61,0)	60,5 (56,0, 67,0)	62,5 (60,0, 65,0)	70,0 (68,0, 87,0)	85,0 (71,0, 107,0)
Min., max.	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Timpul de la ultima doză până la revenirea la normal <sup>3</sup> (ore)						
Număr de pacienți în analiză	292	95	54	230	56	46
Mediană (Î 95 %)	3,2 (3,0, 3,5)	5,7 (4,5, 6,9)	5,3 (3,3, 7,2)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Min., max.	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Notă<sup>1</sup>: Starea completă de conștiență este definită ca fiind prima din trei măsurători consecutive cu valoarea 5 pe scara MOAA/S după momentul inițierii ultimei doze a medicamentului studiat sau a medicamentului de salvare.

Notă<sup>2</sup>: Momentul la care pacientul poate pleca a fost determinat printr-un test de mers.

Notă<sup>3</sup>: Data și ora „revenirii la normal” în opinia subiectivă a pacientului au fost înregistrate prin contact telefonic de asistentul medical al studiului în Ziua 4 (+3/-1 zile) după procedură.

Setul de analiză cu intenție de tratament cuprinde toți pacienții care au fost randomizați.

**Tabelul 9: Timpul până la recuperare în studiile clinice de fază 3 cu remimazolam administrat intravenos, cu durata procedurii ≥ 30 de minute (set intenție de tratament)**

Studiu	CNS7056-006			CNS7056-008		
Grup de tratament	Remimazolam	Midazolam	Placebo (terapie de salvare cu midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (terapie de salvare cu midazolam)
Timpul de la ultima doză până la recuperarea completă a stării de conștiență <sup>1</sup> (minute)						
Număr de pacienți în analiză	1	3	2	30	4	5
Mediană (Î 95 %)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Min., max.	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Timpul de la ultima doză până când pacientul a putut să plece <sup>2</sup> (minute)						
Număr de pacienți în analiză	1	3	2	29	4	5
Mediană (Î 95 %)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Min., max.	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Timpul de la ultima doză până la revenirea la normal <sup>3</sup> (ore)						
Număr de pacienți în analiză	1	3	2	19	4	3
Mediană (Î 95 %)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0, 14,4)	5,2 (4,6, 5,8)	16,7 (4,7, 21,0)	2,7 (0,9, 5,1)	9,1 (3,6, 37,0)
Min., max.	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Notă<sup>1</sup>: Starea completă de conștiență este definită ca fiind prima din trei măsurători consecutive cu valoarea 5 pe scara MOAA/S după momentul inițierii ultimei doze a medicamentului studiat sau a medicamentului de salvare.

Notă<sup>2</sup>: Momentul la care pacientul poate pleca a fost determinat printr-un test de mers.

Notă<sup>3</sup>: Data și ora „revenirii la normal” în opinia subiectivă a pacientului au fost înregistrate prin contact telefonic de asistentul medical al studiului în Ziua 4 (+3/-1 zile) după procedură.

Setul de analiză cu intenție de tratament cuprinde toți pacienții care au fost randomizați.

N/A: nu se aplică

#### Siguranță clinică

În procedurile cu durata mai mică de 30 de minute, incidența reacțiilor adverse cauzate de tratament a fost de 80,9 %, 90,8 % și 82,3 % în grupurile care au primit remimazolam, midazolam și, respectiv, placebo. În procedurile cu durata de 30 de minute sau mai mult, incidența reacțiilor adverse cauzate de tratament a fost de 87,1 % în grupul tratat cu remimazolam și de 100 % atât în grupul tratat cu midazolam, cât și în grupul placebo.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Byfavo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în starea de sedare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Remimazolamul se administrează intravenos.

### Distribuție

Remimazolamul are un timp înjumătățire mediu prin distribuție ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 0,5 până la 2 minute. Volumul său de distribuție ( $V_z$ ) este 0,9 l/kg. Remimazolamul și principalul său metabolit (CNS7054) prezintă un grad moderat de legare (~90 %) de proteinele plasmatice, în special de albumină.

### Metabolizare

Remimazolamul este un medicament ester care este transformat rapid în metabolitul farmacologic inactiv acid carboxilic (CNS7054) de CES-1, localizată în special la nivel hepatic. Principala cale de metabolizare a remimazolamului este prin transformarea în CNS7054, care este apoi metabolizat suplimentar, în mică măsură, prin hidroxilare și glucuronidare. Transformarea în CNS7054 este mediată de carboxilesterazele hepatice (în special cea de tip 1A), fără nicio contribuție semnificativă a enzimelor citocromului P450.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că remimazolamul sau CNS7054 inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 și CYP2C8 ale citocromului P450. La om nu există inducție a principalelor izoenzime P450 inductibile: 1A2, 2B6 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au prezentat nicio influență relevantă clinic a inhibitorilor și substraturilor CES asupra metabolizării remimazolamului. Remimazolamul nu a fost un substrat relevant al gamei de transportori umani de medicamente [OATP1B1, OATP1B3, BCRP și MDR1 (=P-glicoproteina)]. Același lucru este valabil și pentru CNS7054, testat pentru MRP2-4. În schimb, s-a constatat că CNS7054 este substrat pentru MDR1 și BCRP. Nu există sau nu s-a observat în asociere cu remimazolamul sau cu CNS7054 inhibarea transportorilor umani de medicamente OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP sau MDR1.

### Eliminare

Remimazolamul are un timp mediu de înjumătățire prin eliminare ( $t_{1/2\beta}$ ) de 7-11 minute. Clearance-ul este mare ( $68 \pm 12$  l/h) și nu are legătură cu greutatea corporală. La subiecții sănătoși, cel puțin 80 % din doza de remimazolam se excretă în urină sub formă de CNS7054, în decurs de 24 de ore. În urină se detectează doar urme (<0,1 %) de remimazolam nemodificat.

### Liniaritate

Doza de remimazolam față de concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) și de expunerea totală ( $ASC_{0-\infty}$ ) a sugerat o relație proporțională cu doza la voluntarii umani din intervalul de doze 0,01-0,5 mg/kg.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu există un efect semnificativ al vârstei asupra farmacocineticii remimazolamului administrat pentru sedarea procedurală (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica remimazolamului nu s-a modificat la pacienții cu boală renală ușoară până la stadiu terminal care nu necesitau dializă (inclusiv pacienți cu RFG<15 ml/min) (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Insuficiența severă a funcției hepatice a determinat scăderea clearance-ului și, în consecință, recuperarea întârziată din sedare (vezi pct. 4.2 și 4.8).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice sau repetate și genotoxicitatea. Următoarea reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice, dar a fost observată la animalele perfuzate cu soluția de dozare în concentrații similare cu cea utilizată în practica clinică:

Leziunile primare cauzate de iritarea mecanică a peretelui vasului de sânge la introducerea acului se pot agrava la concentrații ale remimazolamului de peste 1-2 mg/ml (perfuzie) sau de peste 5 mg/ml în timpul administrării în bolus.

#### Funcția de reproducere și dezvoltarea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la nivelul dozei maxime tolerate nu au evidențiat nicio influență asupra fertilității masculine sau feminine și asupra parametrilor funcției de reproducere. În studiile de embriotoxicitate la șobolani și la iepuri, chiar și la cele mai mari niveluri ale dozei, care au evidențiat toxicitate maternă, s-au observat doar efecte embriotoxice marginale (greutate fetală mică și ușoară creștere a incidenței resorbțiilor timpurii și totale). Remimazolamul și principalul său metabolit se excretă în laptele matern la șobolani și la iepuri. Principalul metabolit inactiv CNS7054 a fost detectat în plasmă la puii de iepure alăptați, însă nu se știe dacă remimazolamul se transferă prin lapte la puii alăptați.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Dextran 40 injectabil

Lactoză monohidrat

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### 6.2 Incompatibilități

Incompatibilitățile dintre Byfavo și soluțiile administrate concomitent pot duce la precipitare/turbiditate care poate cauza ocluzia locului de acces vascular. Byfavo este incompatibil cu soluția Ringer lactat (cunoscută și ca soluție de lactat de sodiu compus sau soluție Hartmann), soluția Ringer acetat și soluția Ringer bicarbonată perfuzabilă precum și cu alte soluții alcaline, deoarece solubilitatea medicamentului este scăzută la pH 4 sau mai mare.

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în același timp, prin aceeași linie de perfuzare cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Flacoane nedeschise

4 ani

#### Stabilitatea în utilizare după reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la 20 °C-25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de sticlă de tip 1 cu dop (cauciuc bromobutilic) și sigiliu (aluminiu) cu capac albastru detașabil (tip „flip-off”) din polipropilenă.

Dimensiunea ambalajului: Cutie cu 10 flacoane

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

##### Instrucțiuni de utilizare

Byfavo trebuie reconstituit în condiții aseptice înainte de administrare.

Byfavo trebuie reconstituit prin adăugarea a 8,2 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Soluția reconstituită este limpede, incoloră până la galben pal, practic fără particule în suspensie și conține 2,5 mg/ml remimazolam. Soluția trebuie aruncată dacă se observă particule în suspensie sau modificarea culorii. Byfavo este destinat unei singure utilizări. În mod normal, conținutul flaconului trebuie utilizat imediat după deschidere (pct. 6.3). Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi pct. 4.2.

##### Administrarea în asociere cu alte fluide

După reconstituirea Byfavo în clorură de sodiu (0,9 %), a fost demonstrată compatibilitatea cu:

Glucoză 5 % m/v perfuzie intravenoasă,

Glucoză 20 % m/v soluție perfuzabilă,

Clorură de sodiu 0,45 % m/v și Glucoză 5 % m/v soluție perfuzabilă,

Clorură de sodiu 0,9 % m/v perfuzie intravenoasă,

Soluție Ringers (clorură de sodiu 8,6 g/l, clorură de potasiu 0,3 g/l, clorură de calciu dihidrat 0,33 g/l)

##### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Germania

Tel.: +800 4453 4453

e-mail: info@paion.com

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1505/001



**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 martie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Byfavo 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține besilat de remimazolam, echivalentul a remimazolam 50 mg.

După reconstituire, fiecare ml de concentrat conține remimazolam 5 mg.  
Diluarea este necesară pentru a obține concentrația finală de 1–2 mg/ml.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 198 mg dextran 40 injectabil

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Remimazolamul 50 mg este indicat la adulți pentru inducerea intravenoasă și menținerea anesteziei generale.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Remimazolamul trebuie administrat doar în spitale sau unități de terapie în ambulatoriu dotate în mod adecvat și de către medici cu pregătire în anestezie.

Funcțiile circulatorie și respiratorie trebuie monitorizate constant (de exemplu, prin electrocardiogramă (ECG), pulsoximetrie) și trebuie să fie disponibile imediat și în permanență echipamente de menținere a căilor respiratorii libere, ventilație artificială și alte echipamente de resuscitare (vezi pct. 4.4).

### Doze

Doza de Byfavo trebuie stabilită individual în funcție de răspunsul pacientului și de medicația anterioară utilizată.

Agenții analgezici opioizi suplimentari sunt administrați, de obicei, în asocieră cu Byfavo.

### Inducerea anesteziei

Viteza de perfuzare a remimazolamului trebuie fixată la 6 mg/minut și măsurată comparativ cu răspunsul pacientului până când semnele clinice indică instalarea anesteziei și, în cazurile în care este necesar, poate fi titrată suplimentar până la un maximum de 12 mg/minut. Este probabil ca cei mai mulți pacienți adulți să necesite 10–40 mg de Byfavo.

### Menținerea anesteziei

Anestezia este menținută prin administrarea remimazolamului prin perfuzare continuă

Doza recomandată de inițiere pentru menținerea anesteziei este de 1 mg/minut de remimazolam cu un interval de 0,1–2,5 mg/minut pe baza considerentului clinic pentru a menține un nivel satisfăcător de anestezie.

Pentru menținerea anesteziei, în timpul perfuzării, pot fi administrate bolusuri suplimentare de 6 mg pe parcursul unui minut în funcție de cerințele clinice. În interval de 60 de minute pot fi administrate maximum trei (3) bolusuri la interval de cel puțin 5 minute.

Spre sfârșitul operației chirurgicale (de exemplu cu 15 minute înainte de final) doza de remimazolam poate fi titrată descrescător pentru a facilita o revenire mai rapidă după efectele anestezicului.

### Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici, pacienți cu statusul fizic conform Societății Americane a Anesteziștilor (ASA-PS) III-IV și pacienți cu greutatea <50 kg*

Pacienții vârstnici și pacienții cu ASA-PS III-IV pot fi mai sensibili la efectele anestezicelor. Prin urmare, înainte de administrarea remimazolamului, are o importanță deosebită evaluarea atentă a stării generale a pacienților cu vârsta  $\geq 65$  de ani și/sau cu ASA-PS III-IV, în special a celor cu greutate mică (<50 kg), atunci când se ia decizia privind ajustările individualizate ale dozelor pentru acești pacienți (vezi pct. 4.4). Doza de inițiere trebuie considerată într-un interval mai redus.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală de orice grad [incluzând pacienții cu rată de filtrare glomerulară (GFR) <15 ml/min].

#### *Insuficiență hepatică*

Enzima de metabolizare a remimazolamului [carboxilesteraza-1 (CES-1)] este localizată predominant la nivel hepatic, iar clearance-ul remimazolamului este afectat de stadiile avansate de insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scoruri Child-Pugh 5 și 6) sau moderată (scoruri Child-Pugh 7-9). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (scoruri Child-Pugh 10-15; date disponibile de la doar 3 subiecți din studiile clinice), efectele clinice pot fi mai pronunțate și pot dura mai mult decât la subiecții sănătoși. Nu sunt necesare modificări ale dozelor, dar trebuie acordată atenție deosebită intervalului de administrare a dozei ajustate, iar doza de remimazolam trebuie ajustată cu atenție pentru a avea efect la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea remimazolamului la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și <18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Alte grupe de pacienți*

Siguranța și eficacitatea remimazolamului la pacienții supuși operațiilor chirurgicale intracraniene și la pacienții cu tulburări cognitive pre-existente nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Remimazolamul este destinat administrării intravenoase. Remimazolamul trebuie reconstituit și diluat înainte de utilizare cu 9 mg/ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9 %).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare și privind administrarea împreună cu alte lichide, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, alte benzodiazpine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Miastenia gravis instabilă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reacții adverse cardiorespiratorii

Au fost raportate reacții adverse cardiorespiratorii în asociere cu utilizarea remimazolamului, printre care deprimare respiratorie, bradicardie și hipotensiune arterială. Administrarea remimazolamului poate fi asociată cu creșterea tranzitorie a frecvenței cardiace (10-20 bătăi pe minut), începând chiar la 30 de secunde după inițierea dozei. Această creștere a frecvenței cardiace coincide cu scăderea tensiunii arteriale și poate afecta corectarea intervalului QT pentru frecvența cardiacă, acest lucru traducându-se printr-o scurtă prelungire a intervalului QTcF în primele câteva minute după dozare. Trebuie acordată o atenție specială pacienților vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  de ani), pacienților cu insuficiență a funcției respiratorii și/sau cardiace sau pacienților cu o stare generală de sănătate deficitară (vezi pct. 4.2).

#### Utilizarea concomitentă a opioidelor

Utilizarea concomitentă a remimazolamului și a opioidelor poate să cauzeze deprimare respiratorie, comă și deces. Se recomandă precauție la pacienții cu istoric de utilizare îndelungată a opioidelor; nu trebuie presupus că aceste efecte se vor atenua (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea concomitentă a alcoolului etilic/medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central (SNC)

Utilizarea concomitentă a remimazolamului cu alcool etilic și/sau cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC trebuie evitată. Consumul de alcool etilic trebuie evitat cu 24 de ore înainte de administrarea remimazolamului. O astfel de utilizare concomitentă poate mări efectele clinice ale remimazolamului, ducând eventual la deprimare respiratorie (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea pe termen lung a medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC

Pacienții cărora li se administrează terapie de lungă durată cu benzodiazepine (de exemplu, pentru insomnie sau tulburări anxioase) pot dezvolta toleranță la efectele sedative/hipnotice ale remimazolamului. Astfel, poate fi necesară o doză cumulativă mai mare de remimazolam pentru a obține nivelul dorit de anestezie. Un efect similar poate fi observat la alte medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC. Se recomandă respectarea regimului de titrare a dozei de la pct. 4.2 și creșterea treptată în funcție de răspunsul pacientului, până când se obține profunzimea dorită a anesteziei. Vezi pct. 4.5.

## Monitorizare

Remimazolamul trebuie administrat doar de profesioniști din domeniul sănătății instruiți în anestezie, într-un spațiu complet echipat pentru monitorizarea și susținerea funcției respiratorii și a celei cardiovasculare. Personalul care administrează medicamentul trebuie să fie instruit în mod corespunzător în recunoașterea și gestionarea reacțiilor adverse eventuale, inclusiv în resuscitare respiratorie și cardiacă (vezi pct. 4.2). De asemenea, medicul trebuie să cunoască durata tipică de revenire a pacientului de sub efectele remimazolamului și opioidului administrate concomitent în studiile clinice (vezi pct. 5.1), dar și că aceasta poate varia de la un pacient la altul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție până când cadrul medical consideră că și-au revenit suficient.

## Amnezie

Remimazolamul poate cauza amnezie anterogradă. Dacă se prelungește, amnezia poate pune probleme pacienților din ambulatoriu, care sunt programați a fi externati după intervenție. După administrarea remimazolamului, pacienții trebuie evaluați de medicul lor și externati din spital sau lăsați să plece din cabinetul de consultații doar după ce au primit sprijinul și recomandările adecvate.

## Insuficiență hepatică

Efectele clinice pot fi mai pronunțate și pot dura mai mult la pacienții cu insuficiență hepatică severă, din cauza clearance-ului scăzut (vezi pct. 5.2). Acești pacienți pot fi mai susceptibili la deprimare respiratorie (vezi pct. 4.8).

## Miastenia gravis

Trebuie acordată o atenție specială când se administrează remimazolam unui pacient cu miastenia gravis (vezi pct. 4.3).

## Abuz și dependență fizică de medicament

Remimazolamul are potențial de abus și de inducere a dependenței. Acest lucru trebuie avut în vedere la prescrierea sau administrarea remimazolamului, în cazul în care există îngrijorări privind un risc crescut de utilizare greșită sau de abus.

## Delir

Delirul post-operator și evenimentele neuropsihiatrice asociate au loc cu o frecvență raportată a incidenței între 4 și 53,5%. În diferite studii publicate la sedative sau agenți anesteziци utilizați pentru operații chirurgicale sau sedare profundă în unitățile de terapie intensivă. Factorii de risc includ, dar nu sunt limitați la vârsta înaintată, tulburări cognitive preexistente, durata și profunzimea anesteziei sau sedării, doze mai mari de benzodiazepine cu acțiune prelungită, tulburări metabolice cum ar fi diabetul, tulburările electrolitice, hipoxia, hipercapnia, hipotensiunea și infecțiile. Deși nu este clar dacă remimazolamul poate cauza pe cont propriu sau poate contribui la riscul de delir post-operator, trebuie utilizată cea mai redusă doză eficace. Dacă are loc delirul post-operator, în afara tratamentului adecvat pentru delir ca atare, toți factorii de risc abordabili trebuie tratați în mod adecvat. Pacienții nu trebuie externati înainte de recuperarea completă a stării conștiente din cauza riscului potențial, de exemplu, de accidente.

## Reacții paradoxale

La administrarea benzodiazepinelor au fost raportate reacții paradoxale cum ar fi agitația, mișcările involuntare (inclusiv convulsiile tonice/clonice și tremurul muscular), hiperactivitate, ostilitate, reacții de furie, agresivitate, excitare paroxistică și atac. Este mai probabil ca aceste reacții să aibă loc la pacienții vârstnici, la doze ridicate și/sau atunci când injecția este administrată rapid.

## Efectul prelungit al medicamentului

Efectul prelungit al remimazolamului (sedare, timp până la orientare) a fost observat post-operator la unii pacienți după sfârșitul administrării remimazolamului. Acesta a avut loc mai frecvent la pacienții vârstnici (cu vârsta de peste 65 de ani), la cei cu ASA III-IV și la cei cărora li se administrează doze crescute de remimazolam în timpul ultimei ore de anestezie (vezi pct. 4.8.).

## Excipienți

Acest medicament conține 198 mg de dextran 40 injectabil în fiecare flacon de 50 mg. Dextranii pot cauza reacții anafilactice/anafilactoide la unii pacienți.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente

Remimazolamul este metabolizat de CES, tipul 1A. Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile cu alte medicamente. Datele *in vitro* sunt sintetizate la pct. 5.2.

### Interacțiuni farmacodinamice între medicamente

*Sedare prelungită în asociere cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC și cu opioide*  
Administrarea concomitentă a remimazolamului cu opioide și cu medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC, inclusiv cu alcool etilic, este de natură să cauzeze sedare prelungită și deprimare cardiorespiratorie. Printre exemple se numără derivați opioizi (utilizați ca analgezice, antitusive sau ca tratament de substituție), antipsihotice, alte benzodiazepine (utilizate ca anxiolitice sau hipnotice), barbiturice, propofol, ketamină, etomidat, antidepressive sedative, antihistaminice H1 de generație veche și medicamente antihipertensive cu acțiune centrală.

Utilizarea concomitentă a remimazolamului și a opioidelor poate cauza sedare profundă și deprimare respiratorie. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea deprimării respiratorii și urmărirea profundizării sedării/anesteziei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Consumul de alcool etilic trebuie evitat cu 24 de ore înainte de administrarea remimazolamului, întrucât poate mări puternic efectul sedativ al remimazolamului (vezi pct. 4.4).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea remimazolamului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate în cazuri de sarcină).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Byfavo în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se știe dacă remimazolamul și metabolitul principal al acestuia (CNS7054) se excretă în laptele uman. Datele toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția remimazolamului și a CNS7054 în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari; prin urmare, trebuie evitată administrarea remimazolamului la mame care alăptează. Dacă este necesar să se administreze remimazolam, atunci se recomandă întreruperea alăptării timp de 24 de ore după oprirea administrării.

## Fertilitatea

Nu există date privind efectele remimazolamului asupra fertilității la om. În studiile la animale nu a existat niciun efect asupra capacității de împerechere sau asupra fertilității în asociere cu tratamentul cu remimazolam (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Remimazolamul are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Înainte de a i se administra remimazolam, pacientul trebuie avertizat să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la recuperarea completă. Medicul trebuie să decidă când i se poate permite pacientului să plece acasă sau să-și reia activitățile normale. Se recomandă ca pacientului să i se ofere sprijin și recomandări adecvate la întoarcerea acasă după externare (vezi pct. 4.4).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cărora li se administrează remimazolam intravenos pentru anestezie generală sunt hipotensiune arterială (51 %), greață (22,1 %), vărsături (15,2 %) și bradicardie (12,8 %). Trebuie luate măsuri de siguranță pentru a gestiona apariția hipotensiunii arteriale și bradicardiei în practica clinică (vezi pct. 4.4).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu remimazolamul administrat intravenos observate la anestezia generală în studiile clinice controlate sunt prezentate în tabelul 1 de mai jos, în conformitate cu clasificarea pe sisteme de organe și frecvență conform MedDRA. În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea scăderii gravității. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel**

Tulburări ale sistemului imunitar Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică
Tulburări psihice Frecvente	Agitație
Tulburări ale sistemului nervos Frecvente	Cefalee Amețeli
Tulburări cardiace Foarte frecvente	Bradicardie <sup>1*</sup>
Tulburări vasculare Foarte frecvente	Hipotensiune arterială <sup>2*</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente Mai puțin frecvente	Deprimare respiratorie <sup>3*</sup> Sughit
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente Foarte frecvente Mai puțin frecvente	Greață Vărsături Glosoptoză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente	Frisoane Prelungirea efectului medicamentului <sup>4*</sup> Hipotermie

<sup>1</sup> Bradicardia se referă la următoarele evenimente identificate: bradicardie, bradicardie sinusală și scăderea frecvenței cardiace.

<sup>2</sup> Hipotensiunea arterială cuprinde următoarele evenimente identificate: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială procedurală, hipotensiune arterială post-procedurală, scăderea tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale medii, hipotensiune în ortostatism și intoleranță a ortostatismului.

<sup>3</sup> Deprimarea respiratorie cuprinde următoarele evenimente identificate: hipoxie, scăderea frecvenței respiratorii, dispnee, scăderea saturației de oxigen, hipopnee, deprimare respiratorie și tulburare respiratorie.

<sup>4</sup> Efectul prelungit la medicament acoperă următoarele evenimente identificate: revenire întârziată din anestezie, somnolență și efect prelungit al medicamentului.

\* Vezi descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Dintre reacțiile adverse raportate, hipotensiunea arterială, deprimarea respiratorie și bradicardia reprezintă concepte medicale care cuprind un grup de evenimente (vezi notele 1-3 de sub tabelul 1); incidența evenimentelor raportate la cel puțin 1 % din pacienții cărora li s-a administrat remimazolam este prezentată în tabelul 2 de mai jos, în funcție de nivelul de severitate:

**Tabelul 2: Reacții adverse selectate**

Reacție adversă Termen eveniment raportat	Ușoară	Moderată	Severă
<b>Bradicardie</b>			
Bradicardie	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Scăderea frecvenței cardiace	1,2 %	0,6 %	0 %
<b>Hipotensiune arterială</b>			
Scaderea tensiunii arteriale	18 %	2,1 %	0 %
Hipotensiune arterială	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Hipotensiune arterială medie	3 %	0,1 %	0 %
Hipotensiune procedurală	2,5 %	0,6 %	0 %
<b>Depresie respiratorie</b>			
Saturație în oxigen scăzută	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hipoxie	3 %	0,3 %	0 %



## Alte grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici și/sau pacienți cu ASA-PS III-IV*

#### *Evenimente cardio-respiratorii*

În studiile controlate, pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani au avut, la anestezia generală, o frecvență mai mare a evenimentelor cuprinse sub denumirile hipotensiune arterială (64,2 % față de 35,4 %) și deprimare respiratorie (11,6 % față de 5,8 %) și bradicardie (19 % față de 4,5 %) decât pacienții cu vârsta sub 65 de ani. De asemenea, pacienții cu ASA-PS III-IV au prezentat cu frecvență mai mare hipotensiune arterială (70,2 % față de 32,6 %), deprimare respiratorie (15,7 % față de 2,4 %) și bradicardie (18,1 % față de 6,9 %) decât pacienții cu ASA-PS I-II (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Sedarea prelungită*

În studiile controlate sub anestezie generală, pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani au avut o frecvență mai mare de evenimente grupate sub termenul de efect prelungit al medicamentului (11 % față de 2,3 %) decât pacienții cu vârsta sub 65 de ani. Pacienții cu ASA-PS III-IV au prezentat, de asemenea, frecvențe mai ridicate ale efectului prelungit al medicamentului (12,7 % față de 1,2 %) decât pacienții cu ASA-PS I-II (vezi pct. 4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

A fost raportată deprimare respiratorie (hipoxie/scăderea saturației de oxigen) la 2 din 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată și la 1 din 3 subiecți cu insuficiență hepatică severă înrolați într-un studiu clinic dedicat, care a evaluat remimazolamul în insuficiența hepatică (vezi pct. 4.2).

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Este de așteptat ca simptomele supradozajului cu remimazolam să fie o prelungire a acțiunilor farmacologice ale acestuia și se pot prezenta sub forma unuia sau a mai multora dintre următoarele semne: hipotensiune arterială, bradicardie și deprimare respiratorie.

### Abordarea terapeutică a supradozajului

Trebuie monitorizate semnele vitale ale pacientului și trebuie inițiate măsuri de suport în funcție de starea clinică a pacientului, cum ar fi degajarea căilor respiratorii, asigurarea unei ventilații adecvate și stabilirea unui acces intravenos adecvat. În special, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau pentru efectele asupra sistemului nervos central.

Flumazenilul, un antagonist specific al receptorului benzodiazepinelor, este indicat pentru neutralizarea totală sau parțială a efectelor sedative ale benzodiazepinelor și poate fi utilizat în situațiile în care este cunoscut sau suspectat supradozajul cu remimazolam.

Flumazenilul este destinat să acționeze ca adjuvant și nu ca înlocuitor al gestionării adecvate a supradozajului cu benzodiazepine. Flumazenilul va neutraliza doar efectele induse de benzodiazepine, dar nu va neutraliza efectele celorlalte medicamente administrate concomitent, de exemplu cele ale opioidelor.

După tratament, pacienții tratați cu flumazenil trebuie monitorizați o perioadă de timp adecvată pentru depistarea resedării, a deprimării respiratorii și a altor efecte reziduale ale benzodiazepinelor. Cu toate acestea, întrucât timpul de înjumătățire prin eliminare al flumazenilului este aproximativ același cu cel al remimazolamului, riscul de resedare după administrarea de flumazenil este mic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, hipnotice și sedative, codul ATC: N05CD14.

#### Mecanism de acțiune

Remimazolamul este un sedativ/hipnotic benzodiazepinic cu durată ultra scurtă de acțiune. Efectele remimazolamului asupra SNC sunt dependente de doza administrată intravenos și de prezența sau absența altor medicamente. Remimazolamul se leagă cu afinitate mare de situsuri pentru benzodiazepine ale receptorilor acidului gamma-aminobutiric tip A [GABA<sub>A</sub>], spre deosebire de metabolitul său, acidul carboxilic (CNS7054), care are o afinitate de aproximativ 300 de ori mai mică pentru acești receptori. Remimazolamul nu prezintă o selectivitate clară între subtipurile receptorului GABA<sub>A</sub>.

#### Efecte farmacodinamice

Principalul efect farmacodinamic al remimazolamului sunt sedarea și hipnoza.

S-a observat că sedarea începe la doze de 0,05-0,075 mg/kg administrate în bolus unic la adulți tineri sănătoși, cu debut la 1-2 minute după administrare. Inducerea unei sedări ușoare până la moderate este asociată cu niveluri plasmatice de aproximativ 0,2 μg/ml. Pierderea cunoștinței se observă la doze de 0,1 mg/kg (vârstnici) sau de 0,2 mg/kg (adulți tineri sănătoși) și este asociată cu concentrații plasmatice de aproximativ 0,65 μg/ml. În timpul menținerii anesteziei, concentrațiile plasmatice de remimazolam sunt, în mod normal, în limita a 1 μg/ml când se administrează remifentanil în asociere. Profunzimea și durata sedării, precum și recuperarea după sedare sunt dependente de doză. Timpul până la recuperarea completă a stării de conștiență a fost de 10 minute pentru doza de 0,075 mg/kg de remimazolam.

După administrare, remimazolamul poate cauza amnezie anterogradă, care împiedică pacientul să-și amintească evenimentele care au avut loc în timpul procedurii.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea remimazolamului s-a bazat pe două studii pivot, CNS7056-022 și ONO-2745-05, efectuate la pacienți adulți (cu vârste între 20 și 91 de ani) cu ASA-PS I-IV, care au suferit operații chirurgicale electiv mixte. Baza de date pentru remimazolam a mai inclus și studii clinice controlate cu propofol în operații chirurgicale cardiace (CNS7056-010 și CNS7056-011).

ONO-2745-05: Acesta a fost un studiu multicentric de fază IIb/III, randomizat, efectuat în Japonia, cu grupuri paralele la remimazolam comparativ cu propofol la pacienții chirurgicali clasificați ca ASA clasa I sau II supuși anesteziei generale. Remimazolamul a fost administrat la o doză de 6 (n=158) sau 12 mg/kg/h (n=156) prin perfuzie intravenoasă continuă până la pierderea stării de conștiență. După pierderea stării de conștiență, a fost inițiată perfuzarea continuă intravenoasă la o doză de 1 mg/kg/h, după care viteza de perfuzare a fost ajustată în mod adecvat (doza maximă permisă, 2 mg/kg/h) pe baza monitorizării condiției generale a subiecților individuali până la sfârșitul operației.

CNS7056-022: Acesta a fost un studiu european de confirmare pentru stabilirea eficacității neinferioare și stabilității hemodinamice superioare a remimazolamului comparativ cu propofolul pentru inducerea și menținerea anesteziei generale în timpul chirurgiei electrice la pacienți clasificați în clasa ASA III sau IV. Pacienții au fost atribuiți în mod aleatoriu în brațul cu remimazolam (n=270) sau propofol (n=95). Remimazolamul a fost administrat într-o doză de 6 mg/minut timp de 3 minute, urmat de 2,5 mg/minut timp de 7 minute și 1,5 mg/minut pentru încă 10 minute suplimentare. Ulterior, anestezia generală a fost menținută la o viteză de perfuzare de 1 mg/minut cu ajustări între 0,7–2,5 mg/minut pe baza monitorizării condiției generale a subiecților individuali până la sfârșitul operației.

Criteriile finale de evaluare primare din studiile clinice pivotale au fost definite drept:

- Procent din timpul de menținere a anesteziei generale cu Narcotrend indic (NCI)  $\leq 60$  (CNS7056-022)
- Capacitatea funcțională a anestezicului general astfel cum este evaluat de un compozit cu 3 variabile: „trezire intraoperatorie sau rechemare”, „cerința de sedare de urgență cu alte sedative” și „mișcarea corpului.” (ONO-2745-05).

Criteriul final de evaluare primar a fost atins în ambele studii clinice (vezi tabelul 3). Toate dozele de remimazolam au fost neinferioare propofolului.

**Tabelul 3: Criteriile finale de evaluare primare din studiile clinice pivot**

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 <sup>1</sup>	PROP	RMZ6 <sup>2</sup>	RMZ12 <sup>3</sup>	PROP
Capacitatea ca anestezic general	-	-	100 %	100 %	100 %
Timpul mediu conform indicelui Narcotrend $\leq 60$	95 %	99 %	-	-	-

Doza de inducere 6 mg/minut (1), 6 mg/kg/h (2) sau 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

În CNS7056-022, stabilitatea hemodinamică, evaluată ca hipotensiune arterială relativă sau utilizare a vasopresoarelor a fost un criteriu final de evaluare secundar. Acesta a fost utilizat în perioada de dinainte de începutul operației și este rezumat în tabelul 4. Pacienții tratați cu remimazolam au avut mai puține evenimente de tensiune arterială medie (*mean arterial pressure*, MAP) de 1 minut sub 65 mmHg și mai puține evenimente de dozare a vasopresoarelor.

**Tabelul 4: Criteriile finale de evaluare secundare în studiul clinic de fază 3 CNS7056-022**

<b>Criteiu final de evaluare</b>	<b>Remimazolam N = 270</b>	<b>Propofol N = 95</b>
<b>MAP &lt; 65 mmHg</b> MAP <65 mmHg la începutul IMP până la 15 minute după prima incizie a pielii peste 1 minut, numărul de evenimente Media ± Abaterea standard 95 % ÎÎ Mediana (minim, maxim) Diferența celor mai mici medii pătratice între tratamente (95 % ÎÎ)	6,62 ± 6,604 (5,83 până la 7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,5 până la 10,4) 6 (3, 11)
<b>Utilizarea norepinefrinei</b> Bolusuri de norepinefrină sau perfuzie sau perfuzie continuă pe parcursul a 2 minute, numărul de evenimente Medie ± Abaterea standard 95 % ÎÎ Mediana (minim, maxim) Diferența celor mai mici medii pătratice între tratamente (95 % ÎÎ)	14,06 ± 13,540 (12,4 până la 15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9 până la 22,8) 21 (0, 66)
<b>MAP &lt; 65 mmHg ȘI/SAU utilizarea norepinefrinei</b> Numărul de evenimente Media ± Abaterea standard 95 % ÎÎ Mediana (minim, maxim) Diferența celor mai mici medii pătratice dintre tratamente (95 % ÎÎ)	20,68 ± 16,444 (18,7 până la 22,6) 21 (0, 68)	28,41 ± 17,468 (24,9 până la 31,9) 30 (0, 75)

MIC = medicamente de investigație clinică; MAP = tensiune arterială medie

Profilul de debut și de recuperare al remimazolamului a fost caracterizat prin criteriile secundare de evaluare ale timpului până la eveniment evaluate în studiile clinice pivot. În fiecare studiu, criteriile finale de evaluare primare ale duratei până la revenire au fost puțin mai lungi în grupurile cu remimazolam decât în grupul cu propofol (tabelul 5).

**Tabelul 5: Criterii finale de evaluare ale inducerii și revenirii în studiile clinice de fază 3**

Timp median	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ <sup>1</sup>	PROP <sup>4</sup>	RMZ <sup>62</sup>	RMZ <sup>123</sup>	PROP
Criterii finale de evaluare la inducere					
- Timpul până la pierderea cunoștinței	2,5 minute	3 minute	100,5 s	87,5 s	80 s
Pacienți (n)	268	95	150	150	75
95 % ÎÎ	2,5 – 2,8	3,0 – 3,2	NA	NA	NA
Q1; Q3	minute	minute	NA	NA	NA
Min; Max	2,0; 3,3 minute	2,5; 3,7 minute	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
NA	NA	NA			
Criterii finale de evaluare a revenirii					
Durata de la oprirea administrării MIC <sup>§</sup>					
până la					
- Detubare	12 minute	11 minute	15,5 minute	18 minute	12 minute
Pacienți (n)	263	95	150	150	75
95 % ÎÎ	11 – 13 minute	10 – 12 minute	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 minute	8; 15 minute	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 104 minute	2; 58 minute	3; 42 minute
- Trezire <sup>#</sup>	15 minute	12 minute	12 minute	12 minute	10 minute
Pacienți (n)	257	95	150	150	75
95 % ÎÎ	13 – 17 minute	10 – 13 minute	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 minute	8; 16 minute	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	1; 87 minute	0; 50 minute	0; 24 minute
- Orientare <sup>##</sup>	54 minute	30 minute	21 minute	21 minute	14 minute
Pacienți (n)	262	95	149	149	75
95 % ÎÎ	47 – 61 minute	27 – 33 minute	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 minute	22; 48 minute	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 106 minute	2; 125 minute	4; 86 minute
- Scor Aldrete modificat $\geq 9$	53 minute	37 minut			
Pacienți (n)	260	94			
95 % ÎÎ	44 – 58 minute	28 – 45 minute	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 minute	21; 88 minute			
Min; Max	NA	NA			
- Externarea din sala de operație			25 minute	25 minute	16 minute
Pacienți (n)			150	150	75
95 % ÎÎ	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
Min; Max			4; 144 minute	5; 125 minute	5; 87 minute

Doze de inducere de remimazolam (1) 6 mg/ minut, (2) 6 mg/kg/h sau (3) 12 mg/kg/h, (4) doză de propofol de putere echivalentă cu cea a remimazolamului

# ONO-2745-05: deschiderea ochilor; CNS7056-022: răspuns la o comandă verbală (MOAA/S $\geq$ 4)

## ONO-2745-05: declararea datei de naștere; CNS7056-022: orientarea în spațiu, timp, situație și personală

§ Medicament de Investigație Clinică

### Siguranță clinică

Incidența reacțiilor adverse cauzate de tratament a fost de 90,7 % în grupurile care au primit remimazolam, 83,7 % în grupurile care au primit remimazolam în doză ridicată de inducere și 92,5 % în grupurile cu propofol. În mod special, incidența evenimentelor adverse hemodinamice a fost mai scăzută pentru grupurile cu doze de remimazolam comparativ cu grupurile cu propofol (tabelul 6).

**Table 6: Numărul de pacienți cu evenimente adverse de instabilitate hemodinamică în studiile clinice controlate cu propofol**

Număr total de pacienți	remimazolam N=671	propofol N=226
Numărul de pacienți cu evenimente		
Hipotensiune n (n/N%) [95% C Î]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradycardie n (n/N%) [95% Î]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Byfavo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în starea de anestezie generală (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Remimazolamul se administrează intravenos.

### Distribuție

Remimazolamul are un timp înjumătățire mediu prin distribuție ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 0,5 până la 2 minute. Volumul său de distribuție ( $V_d$ ) este 0,9 l/kg. Remimazolamul și principalul său metabolit (CNS7054) prezintă un grad moderat de legare (~90 %) de proteinele plasmatică, în special de albumină.

### Metabolizare

Remimazolamul este un medicament de tip ester care este transformat rapid într-un metabolit al acidului carboxilic inactiv farmacologic (CNS7054) prin CES-1, situat în principal în ficat. Principala cale de metabolizare a remimazolamului este prin transformarea în CNS7054, care este apoi metabolizat suplimentar, în mică măsură, prin hidroxilare și glucuronidare. Transformarea în CNS7054 este mediata de carboxilesterazele hepatice (în special cea de tip 1A), fără nicio contribuție semnificativă a enzimelor citocromului P450.

Studiile *in vitro* nu au adus dovezi că remimazolamul sau CNS7054 inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 și CYP2C8 ale citocromului P450. La om nu există inducție a principalelor izoenzime P450 inductibile: 1A2, 2B6 și 3A4. Studiile *in vitro* nu au prezentat nicio influență relevantă clinic a inhibitorilor și substraturilor CES asupra metabolizării remimazolamului. Remimazolamul nu a fost un substrat relevant al gamei de transportori umani de medicamente [OATP1B1, OATP1B3, BCRP și MDR1 (=P-glicoproteina)]. Același lucru este valabil și pentru CNS7054, testat pentru MRP2-4. În schimb, s-a constatat că CNS7054 este substrat pentru MDR1 și BCRP. Nu există sau nu s-a observat în asociere cu remimazolamul sau cu CNS7054 inhibarea transportorilor umani de medicamente OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP sau MDR1.

### Eliminare

Remimazolamul are un timp mediu de înjumătățire prin eliminare ( $t_{1/2\beta}$ ) de 7-11 minute. Timpul de înjumătățire în context simulat după o perfuzie de 4 h este de  $6,6 \pm 2,4$  minute. Clearance-ul este mare

( $68 \pm 12$  l/h) și nu are legătură cu greutatea corporală. La subiecții sănătoși, cel puțin 80 % din doza de remimazolam se excretă în urină sub formă de CNS7054, în decurs de 24 de ore. În urină se detectează doar urme ( $<0,1$  %) de remimazolam nemodificat.

### Liniaritate

Doza de remimazolam față de concentrația plasmatică maximă ( $C_{\max}$ ) și de expunerea totală ( $ASC_{0-\infty}$ ) a sugerat o relație proporțională cu doza la voluntarii umani din intervalul de doze 0,01-0,5 mg/kg.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu există un efect semnificativ al vârstei asupra farmacocineticii remimazolamului (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica remimazolamului nu s-a modificat la pacienții cu boală renală ușoară până la stadiu terminal care nu necesitau dializă (inclusiv pacienți cu  $RFG < 15$  ml/min) (vezi pct. 4.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Insuficiența severă a funcției hepatice a determinat scăderea clearance-ului și, în consecință, recuperarea întârziată din sedare (vezi pct. 4.2 și 4.8).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice sau repetate și genotoxicitatea. Următoarea reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice, dar a fost observată la animalele perfuzate cu soluția de dozare în concentrații similare cu cele utilizate în practica clinică: leziunile primare cauzate de iritarea mecanică a peretelui vasului de sânge la introducerea acului se pot agrava la concentrații ale remimazolamului de peste 1-2 mg/ml (perfuzie) sau de peste 5 mg/ml în timpul administrării în bolus.

### Funcția de reproducere și dezvoltarea

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la nivelul dozei maxime tolerate nu au evidențiat nicio influență asupra fertilității masculine sau feminine și asupra parametrilor funcției de reproducere. În studiile de embriotoxicitate la șobolani și la iepuri, chiar și la cele mai mari niveluri ale dozei, care au evidențiat toxicitate maternă, s-au observat doar efecte embriotoxice marginale (greutate fetală mică și ușoară creștere a incidenței resorbțiilor timpurii și totale). Remimazolamul și principalul său metabolit se excretă în laptele matern la șobolan, iepure și oaie. Principalul metabolit inactiv CNS7054 a fost detectat în plasmă la puii de iepure alăptați. La mieii alăptați, administrarea orală de lapte cu remimazolam a dus la biodisponibilitate neglijabilă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dextran 40 injectabil

Lactoză monohidrat

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

Incompatibilitățile dintre Byfavo și soluțiile administrate concomitent pot duce la precipitare/turbiditate care poate cauza ocluzia locului de acces vascular. Byfavo este incompatibil cu

soluția Ringer lactat (cunoscută și ca soluție de lactat de sodiu compus sau soluție Hartmann), soluția Ringer acetat și soluția Ringer bicarbonată perfuzabilă precum și cu alte soluții alcaline, deoarece solubilitatea medicamentului este scăzută la pH 4 sau mai mare.

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în același timp, prin aceeași linie de perfuzare cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacoane nedeschise

4 ani

#### Stabilitatea în utilizare după reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la 20 °C-25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de sticlă de tip 1 cu dop (cauciuc bromobutlic) și sigiliu (aluminiu) cu capac verde detașabil (tip „flip-off”) din polipropilenă.

Dimensiunea ambalajului: Cutie cu 10 flacoane

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Precauții generale

Fiecare flacon este de unică folosință.

Reconstituirea și diluarea produsului trebuie efectuate folosind tehnici aseptice. După deschidere, conținutul flaconului trebuie utilizat imediat (pct. 6.3).

#### Instrucțiuni de reconstituire

Byfavo trebuie reconstituit prin adăugarea a 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și rotit ușor până când pulberea s-a dizolvat complet. Soluția reconstituită de Byfavo va fi limpede și incoloră până la galben deschis. Soluția trebuie aruncată dacă se observă particule în suspensie sau modificarea culorii.

#### Instrucțiuni pentru diluare

În vederea administrării, soluția reconstituită trebuie diluată ulterior. Volumul adecvat de soluție de remimazolam reconstituit trebuie extras din flacon(flacoane) și adăugat într-o seringă sau pungă de



perfuzie care conține clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă pentru a obține o concentrație finală de 1–2 mg/ml de remimazolam (tabelul 7).

**Tabelul 7: Instrucțiuni de diluare**

Soluție reconstituită	Concentrație finală 2 mg/ml	Concentrație finală 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg reconstituit cu 10 ml)	Diluati 10 ml de soluție reconstituită cu 15 ml de clorură de sodiu (0,9 %) soluție injectabilă	Diluati 10 ml de soluție reconstituită cu 40 ml de clorură de sodiu (0,9 %) soluție injectabilă

Pentru instrucțiuni privind administrarea, vezi pct. 4.2.

#### Administrarea în asociere cu alte fluide

După reconstituirea Byfavo și diluarea acestuia pentru utilizare în clorură de sodiu (0,9 %) după cum se descrie mai sus, a fost demonstrată compatibilitatea cu:

Glucoză 5 % m/v perfuzie intravenoasă,

Glucoză 20 % m/v soluție perfuzabilă,

Clorură de sodiu 0,45 % m/v și glucoză 5 % m/v soluție perfuzabilă,

Clorură de sodiu 0,9 % m/v perfuzie intravenoasă,

Soluție Ringers (clorură de sodiu 8,6 g/l, clorură de potasiu 0,3 g/l, clorură de calciu dihidrat 0,33 g/l)

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în același timp, prin aceeași linie de perfuzare cu alte medicamente, cu excepția celor menționate în această secțiune.

#### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1505/002

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 martie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **- Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare, în conformitate cu data de naștere internațională.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **- Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Byfavo 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
remimazolam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține besilat de remimazolam, echivalentul a 20 mg de remimazolam.  
Concentrația după reconstituire: 2,5 mg/ml

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Dextran 40 injectabil, lactoză monohidrat, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru soluție injectabilă  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.  
Numai pentru o singură utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1505/001 cutie cu 10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**Flacon de sticlă de 12 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Byfavo 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
remimazolam  
i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

După reconstituire: 2,5 mg/ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie de carton

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Byfavo 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
remimazolam

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține besilat de remimazolam, echivalentul a 50 mg de remimazolam.  
Concentrația după reconstituire (5 mg/ml)  
Concentrația după diluție: 1 sau 2 mg/ml

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: Dextran 40 injectabil, lactoză monohidrat, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare  
Numai pentru o singură utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1505/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**Flacon de sticlă de 12 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Byfavo 50 mg pulbere pentru concentrat  
remimazolam  
i.v. după reconstituire și diluare

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Byfavo 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă remimazolam

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Byfavo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Byfavo
3. Cum se administrează Byfavo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Byfavo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Byfavo și pentru ce se utilizează

Byfavo este un medicament care conține substanța activă remimazolam.  
Remimazolamul face parte din clasa de substanțe numite benzodiazepine.

Byfavo este un sedativ administrat înainte de o analiză sau o procedură medicală pentru a vă face să vă simțiți relaxat și a vă produce o stare de somnolență (sedare).

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Byfavo

##### Nu trebuie să vi se administreze Byfavo:

- dacă sunteți alergic la remimazolam sau la alte benzodiazepine (cum este midazolam) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți o formă instabilă a afecțiunii numite miastenia gravis (slăbiciune musculară), în care sunt slăbiți mușchii pieptului, care vă ajută să respirați.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Byfavo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți boli sau afecțiuni grave și în special:

- dacă aveți tensiune arterială foarte mică sau foarte mare sau tendința de a leșina;
- dacă aveți probleme cardiace, în special un ritm cardiac foarte scăzut și/sau neregulat (aritmie);
- dacă aveți probleme de respirație, inclusiv scurtarea respirației;
- dacă aveți probleme grave la ficat;
- dacă aveți afecțiunea numită miastenia gravis, din cauza căreia aveți mușchii slăbiți;
- dacă luați cu regularitate droguri recreaționale sau dacă ați avut probleme cu utilizarea drogurilor în trecut.

Byfavo poate cauza scăderea temporară a memoriei. Medicul dumneavoastră vă va evalua înainte de a părăsi spitalul sau clinica și vă va da recomandările necesare.

### **Copii și adolescenți**

Byfavo nu trebuie administrat pacienților cu vârsta sub 18 ani pentru că nu a fost testat la copii și adolescenți.

### **Byfavo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special următoarele:

- opioide (inclusiv analgezice, cum sunt morfină, fentanil și codeină, sau anumite medicamente pentru tuse sau medicamente utilizate în terapia de substituție pentru droguri);
- antipsihotice (medicamente pentru tratarea anumitor boli psihice);
- anxiolitice (tranchilizante sau medicamente care reduc anxietatea);
- medicamente sedative (de exemplu, temazepam sau diazepam);
- antidepresive (medicamente pentru tratarea depresiei);
- anumite antihistaminice (medicamente pentru tratarea alergiilor);
- anumite antihipertensive (medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari).

Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente, întrucât utilizarea mai multor medicamente în același timp poate modifica efectul medicamentelor respective.

### **Byfavo împreună cu alcool**

Alcoolul poate modifica efectul Byfavo. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale:

- cât de mult alcool consumați în mod regulat sau dacă aveți sau ați avut probleme cu consumul de alcool.

Nu consumați alcool cu 24 de ore înainte de a vi se administra Byfavo.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să utilizați Byfavo dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Dacă sunteți mamă și alăptați, întrerupeți alăptarea timp de 24 de ore după ce vi s-a administrat acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Byfavo produce somnolență, cauzează uitare și vă afectează capacitatea de concentrare. Chiar dacă aceste efecte dispar rapid, nu aveți voie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când aceste efecte nu dispar complet. Întrebați medicul când veți putea să conduceți vehicule sau să manipulați utilaje din nou.

### **Byfavo conține dextran 40 injectabil**

Acest medicament conține 79,13 mg de dextran 40 injectabil în fiecare flacon. Rareori, dextranii pot cauza reacții alergice severe. Dacă aveți dificultăți de respirație sau vă umflați, sau dacă aveți senzație de leșin, solicitați asistență medicală imediat.

## **3. Cum se administrează Byfavo**

Medicul dumneavoastră va decide cu privire la doza potrivită pentru dumneavoastră.

În timpul procedurii vă vor fi monitorizate respirația, frecvența cardiacă și tensiunea arterială și, dacă va fi necesar, medicul va ajusta doza.

Un medic sau o asistentă medicală vă va administra Byfavo prin injectare într-o venă (în fluxul sanguin) înainte și în timpul analizei sau procedurii medicale. Byfavo se amestecă cu soluție salină sterilă pentru a se obține o soluție înainte de utilizare.

### **După procedură**

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va verifica starea dumneavoastră o anumită perioadă după sedare, pentru a se asigura că vă simțiți bine și că puteți merge acasă.

### **Dacă vi se administrează prea mult Byfavo**

Dacă vi se administrează prea mult Byfavo, puteți avea următoarele simptome:

- senzație de amețelă;
- stare de confuzie;
- senzație de somnolență;
- vedere încețoșată sau mișcări involuntare ale ochilor;
- stare de agitație;
- senzație de slăbiciune;
- scăderea tensiunii arteriale;
- încetinirea bătăilor inimii;
- respirație lentă sau superficială;
- pierderea cunoștinței.

Medicul dumneavoastră va ști cum să vă trateze.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (*pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10*)

- Tensiune arterială mică
- Respirație neobișnuit de lentă sau superficială (și nivel scăzut de oxigen în sânge)

Frecvente (*pot afecta până la 1 utilizator din 10*)

- Dureri de cap
- Amețeli
- Bătăi lente ale inimii
- Greață
- Vărsături

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 utilizator din 100*)

- Somnolență
- Senzație de frig
- Frisoane
- Sughiț

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- Reacție alergică subită, severă

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Byfavo**

Profesioniștii din spital sau din clinică sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 24 h la 20 - 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului (vezi RCP pct. 6.3).

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule în suspensie vizibile sau modificarea culorii.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Byfavo**

- Substanța activă este remimazolamul. Fiecare flacon conține besilat de remimazolam, echivalentul a 20 mg de remimazolam. După reconstituire, fiecare ml conține 2,5 mg remimazolam.
- Celelalte componente sunt:
  - Dextran 40 injectabil
  - Lactoză monohidrat
  - Acid clorhidric
  - Hidroxid de sodiu

Vezi pct. 2, „Byfavo conține dextran 40 injectabil”.

### **Cum arată Byfavo și conținutul ambalajului**

Byfavo este o pulbere de culoare albă sau aproape albă pentru soluție injectabilă.

#### Mărimi de ambalaj

Cutie cu 10 flacoane

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

### **Fabricantul**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania



PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germany

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

<b>Latvija</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
--	--

**Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### **Byfavo 20 mg pulbere pentru soluție injectabilă**

### **NUMAI PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ**

**Trebuie reconstituit înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)**

Citiți cu atenție rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Remimazolamul trebuie administrat doar de cadre medicale cu experiență în sedare. Pacientul trebuie monitorizat pe toată durata sedării de alt cadru medical, care nu este implicat în desfășurarea procedurii și a cărei sarcină unică este monitorizarea pacientului. Întregul personal trebuie să fie instruit cu privire la depistarea și gestionarea obstrucției căilor respiratorii, a hipoventilației și a apneei, inclusiv în ceea ce privește menținerea permeabilității căilor respiratorii ale pacientului, ventilația pentru susținerea funcției respiratorii și resuscitarea cardiovasculară. Funcția respiratorie și cardiacă a pacientului trebuie monitorizate continuu. Trebuie să fie disponibile imediat medicamente necesare pentru resuscitare și echipamente de restabilire a permeabilității căilor respiratorii și de ventilație cu balon autogonflabil cu valvă și mască adecvate vârstei și mărimei. Trebuie să fie disponibil pentru utilizare imediată un antagonist al benzodiazepinelor (flumazenil, un medicament pentru neutralizarea efectelor remimazolamului).

### Instrucțiuni de reconstituire

Notă: Trebuie asigurate tehnici aseptice stricte în timpul manipulării, preparării și utilizării Byfavo.

Pentru reconstituire, utilizați un ac steril și o seringă sterilă de 10 ml, scoateți capacul flaconului, introduceți acul în dopul flaconului la un unghi de 90° și adăugați 8,2 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), îndreptând jetul de soluție salină spre peretele flaconului. Agitați ușor flaconul până când conținutul se dizolvă complet. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede și incoloră până la galben deschis. Flaconul furnizează o concentrație finală de 2,5 mg/ml de remimazolam.

Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a depista prezența particulelor și modificările de culoare. Dacă sunt prezente particule sau există modificări de culoare, soluția trebuie aruncată.

Soluția reconstituită este destinată unei singure utilizări, orice cantitate neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

### Incompatibilități

Byfavo este incompatibil cu soluția Ringer lactat (cunoscută și ca soluție de lactat de sodiu compus sau soluție Hartmann), soluția Ringer acetat și soluția Ringer bicarbonată perfuzabilă.

După reconstituire, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos.

### Compatibilități

Byfavo reconstituit s-a dovedit a fi compatibil cu următoarele lichide i.v., când se administrează prin aceeași linie intravenoasă:

- Glucoză (5 %) soluție injectabilă
- Glucoză (20 %) soluție injectabilă
- Glucoză (5 %) – clorură de sodiu (0,45 %) soluție injectabilă
- Soluție Ringers
- Clorură de sodiu (0,9 %) soluție injectabilă

Compatibilitatea cu alte lichide i.v. nu a fost evaluată.

### Perioada de valabilitate

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la 20 °C-25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluire nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

### Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Byfavo 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă remimazolam

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Byfavo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Byfavo
3. Cum se administrează Byfavo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Byfavo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Byfavo și pentru ce se utilizează

Byfavo este un medicament care conține substanța activă remimazolam. Acesta face parte din clasa medicamentelor cunoscute ca benzodiazepine. Byfavo se administrează pentru a vă face să vă pierdeți cunoștința (să dormiți) în timpul operației chirurgicale.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Byfavo

##### Nu trebuie să vi se administreze Byfavo:

- dacă sunteți alergic la remimazolam sau la alte benzodiazepine (cum este midazolam) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți o formă instabilă a afecțiunii numite miastenia gravis (slăbiciune musculară), în care sunt slăbiți mușchii pieptului, care vă ajută să respirați.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Byfavo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți boli sau afecțiuni grave și în special:

- dacă aveți tensiune arterială foarte mică sau foarte mare sau tendința de a leșina;
- dacă aveți probleme cardiace, în special un ritm cardiac foarte scăzut și/sau neregulat (aritmie);
- dacă aveți probleme de respirație, inclusiv scurtarea respirației;
- dacă aveți probleme grave la ficat;
- dacă aveți afecțiunea numită miastenia gravis, din cauza căreia aveți mușchii slăbiți
- dacă luați cu regularitate droguri recreaționale sau dacă ați avut probleme cu utilizarea drogurilor în trecut.

Byfavo poate cauza scăderea temporară a memoriei. Medicul dumneavoastră vă va evalua înainte de a părăsi spitalul sau clinica și vă va da recomandările necesare.

Unii pacienți care sunt supuși operațiilor chirurgicale pot să experimenteze confuzie mintală subită (delir) după operație. Aceasta este mai comună la pacienții care sunt supuși unor operații majore, sunt vârstnici, au probleme de memorie, sunt expuși anesteziei/sedării profunde și/sau de durată sau au infecții. Pacienții cu delir pot avea dificultăți în a urmări o conversație, pot fi confuzi în unele momente mai mult decât în altele, pot deveni agitați și neliniștiți sau somnoroși și foarte lenți și au vise lucide sau aud voci sau zgomote care nu există. Medicul dumneavoastră va evalua boala dumneavoastră și va stabili tratamentul necesar pentru gestionarea acesteia.

Benzodiazepinele uneori produc efecte care sunt opusul a ceea ce trebuie să facă medicamentul. Este posibil să auziți despre aceste efecte sub denumirea de efecte „paradoxale”. Acestea sunt mai comune la persoanele vârstnice cărora li se administrează doze ridicate de medicament sau când medicamentul este administrat rapid.

### **Copii și adolescenți**

Byfavo nu trebuie administrat pacienților cu vârsta sub 18 ani pentru că nu a fost testat la copii și adolescenți.

### **Byfavo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special următoarele:

- opioide (inclusiv analgezice, cum sunt morfină, fentanil și codeină, sau anumite medicamente pentru tuse sau medicamente utilizate în terapia de substituție pentru droguri);
- antipsihotice (medicamente pentru tratarea anumitor boli psihice);
- anxiolitice (tranchilizante sau medicamente care reduc anxietatea);
- medicamente sedative (de exemplu, temazepam sau diazepam);
- antidepresive (medicamente pentru tratarea depresiei);
- anumite antihistaminice (medicamente pentru tratarea alergiilor);
- anumite antihipertensive (medicamente pentru tratarea tensiunii arteriale mari).

Este important să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați alte medicamente, întrucât utilizarea mai multor medicamente în același timp poate modifica efectul medicamentelor respective.

### **Byfavo împreună cu alcool**

Alcoolul poate modifica efectul Byfavo. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât de mult alcool consumați în mod regulat sau dacă aveți sau ați avut probleme cu consumul de alcool.

Nu consumați alcool cu 24 de ore înainte de a vi se administra Byfavo.

### **Sarcina și alăptarea**

Nu trebuie să utilizați Byfavo dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Dacă sunteți mamă și alăptați, întrerupeți alăptarea timp de 24 de ore după ce vi s-a administrat acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Byfavo produce somnolență, cauzează uitare și vă afectează capacitatea de concentrare. Chiar dacă aceste efecte dispar rapid, nu aveți voie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când aceste efecte nu dispar complet. Întrebați medicul când veți putea să conduceți vehicule sau să manipulați utilaje din nou.

### **Byfavo conține dextran 40 injectabil**

Acest medicament conține 198 mg de dextran 40 injectabil în fiecare flacon. Rareori, dextranii pot cauza reacții alergice severe. Dacă aveți dificultăți de respirație sau vă umflați, sau dacă aveți senzație de leșin, solicitați asistență medicală imediat.

### 3. Cum se administrează Byfavo

Medicul dumneavoastră va decide cu privire la doza potrivită pentru dumneavoastră.

În timpul procedurii vă vor fi monitorizate respirația, frecvența cardiacă și tensiunea arterială și, dacă va fi necesar, medicul va ajusta doza.

Un medic sau o asistentă medicală vă va administra Byfavo prin injectare într-o venă (în fluxul sanguin) înainte și în timpul operației chirurgicale. Byfavo se amestecă cu soluție sterilă de clorură de sodiu pentru a se obține o soluție înainte de utilizare. Este posibil să aveți nevoie de câteva medicamente pentru a rămâne adormit(ă), pentru a nu simți durere, pentru a respira bine cu o tensiune arterială constantă. Medicul va decide de ce medicamente aveți nevoie.

Se preconizează că timpul de revenire după încetarea administrării este de 12–15 de minute.

#### **Dacă vi se administrează prea mult Byfavo**

Dacă vi se administrează prea mult Byfavo, puteți avea următoarele simptome:

- scăderea tensiunii arteriale;
- încetinirea bătăilor inimii;
- respirație lentă sau superficială;

Medicul dumneavoastră va ști cum să vă trateze.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (*pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10*)

- Bătăi lente ale inimii
- Tensiune arterială mică
- Senzație de rău (greață)
- Stare de vomă (vărsături)

Frecvente (*pot afecta până la 1 utilizator din 10*)

- Senzație de agitație
- Dureri de cap
- Amețeli
- Respirație neobișnuit de lentă sau superficială (și nivel scăzut de oxigen în sânge)
- Senzație prelungită de somnolență sau stare de inconștiență după operație
- Frisoane

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 utilizator din 100*)

- Sughiț
- Poziție anormală a limbii în gură (mai sus, spre bolta palatină, și mai în spatele gurii decât în mod obișnuit)
- Senzație de frig

Cu frecvență necunoscută (*frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile*)

- Reacție alergică subită, severă

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Byfavo**

Profioniștii din spital sau din clinică sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutia de carton și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 24 h la 20 - 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului (vezi RCP pct. 6.3).

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule în suspensie vizibile sau modificarea culorii.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Byfavo**

- Substanța activă este remimazolamul. Fiecare flacon conține besilat de remimazolam, echivalentul a 50 mg de remimazolam. După reconstituire, fiecare ml conține 2,5 mg remimazolam, care este diluat ulterior înainte de utilizare. Medicul dumneavoastră va decide cantitatea corectă pentru dumneavoastră.
- Celelalte componente sunt:
  - Dextran 40 injectabil
  - Lactoză monohidrat
  - Acid clorhidric
  - Hidroxid de sodiu

Vezi pct. 2, „Byfavo conține dextran 40 injectabil”.

### **Cum arată Byfavo și conținutul ambalajului**

Byfavo este o pulbere de culoare albă sau aproape albă pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

### Mărimi de ambalaj

Cutie cu 10 flacoane

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

**Fabricantul**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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



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

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>**

## Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

## **Byfavo 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă**

## **NUMAI PENTRU ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ**

**Trebuie reconstituit și diluat suplimentar înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)**

Citiți cu atenție rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Remimazolamul trebuie administrat doar în spitale sau unități de terapie în ambulatoriu dotate în mod adecvat și de către medici cu pregătire în anestezie.

Funcțiile circulatorie și respiratorie trebuie monitorizate constant (de exemplu, prin ECG, pulsoximetrie) și trebuie să fie disponibile imediat și în permanență echipamente de menținere a căilor respiratorii libere, ventilație artificială și alte echipamente de resuscitare.

## Instrucțiuni de utilizare

### Precauții generale

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări. Reconstituirea și diluarea medicamentului trebuie efectuate folosind tehnica aseptică. Odată deschis conținutul flaconului, acesta trebuie utilizat imediat (pct. 6.3 din RCP). Pentru a preveni carotajul, acul trebuie introdus într-un unghi de 45–60° cu deschiderea vârfului acului orientată în sus (adică, la distanță de dop), denumit uneori „cu teșitura în sus”. Se aplică o presiune redusă și unghiul este mărit gradual pe măsură ce acul intră în flacon. Acul trebuie să se afle în unghi de 90° imediat ce teșitura acului trece prin dop.

### Instrucțiuni pentru reconstituire

Byfavo trebuie reconstituit prin adăugarea a 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) și rotit ușor până când pulberea s-a dizolvat complet. Byfavo reconstituit va fi limpede și incolor până la galben deschis. Soluția trebuie aruncată dacă se observă particule în suspensie sau decolorare.

### Instrucțiuni pentru diluare

Pentru administrare, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar. Volumul adecvat de soluție de remimazolam trebuie extras din flacon(flacoane) și adăugat într-o seringă sau pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) pentru a obține concentrația finală de 1–2 mg/ml remimazolam (Tabelul 1).

**Tabelul 1: Instrucțiuni de diluție**

Soluție reconstituită	Concentrație finală 2 mg/ml	Concentrație finală 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg reconstituiți cu 10 ml)	Diluati 10 ml de soluție reconstituită cu 15 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9 %)	Diluati 10 ml de soluție reconstituită cu 40 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu (0,9 %)

### Administrarea cu alte fluide

Când Byfavo este reconstituit și diluat pentru utilizare cu clorură de sodiu (0,9 %) după cum se descrie mai jos, a fost demonstrată compatibilitatea cu:

- Glucoză 5 % perfuzie intravenoasă
- Glucoză 20 % m/v soluție perfuzabilă
- Clorură de sodiu 0,45 % m/v și Glucoză 5 % m/v soluție perfuzabilă
- Clorură de sodiu 0,9 % perfuzie intravenoasă
- Soluție Ringers (clorură de sodiu 8,6 g/l, clorură de potasiu 0,3 g/l, clorură de calciu dihidrat 0,33 g/l)

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în același timp, prin aceeași linie de perfuzare cu alte medicamente, cu excepția celor fluidelor descrise în această secțiune.

### Incompatibilități

Incompatibilitățile dintre Byfavo și soluțiile administrate concomitent pot duce la precipitare/turbiditate care poate cauza ocluzia locului de acces vascular. Byfavo este incompatibil cu soluția Ringer lactat (cunoscută și ca soluție de lactat de sodiu compus sau soluție Hartmann), soluția Ringer acetat și soluția Ringer bicarbonată perfuzabilă precum și cu alte soluții alcaline, deoarece solubilitatea medicamentului este scăzută la pH 4 sau mai mare.

Acest medicament nu trebuie amestecat sau administrat în același timp, prin aceeași linie de perfuzare cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la „Administrarea cu alte fluide”.

### Stabilitatea în utilizare după reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la 20 °C-25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere/reconstituire/diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

### Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.