

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Byfavo 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller remimazolambesylat motsvarande 20 mg remimazolam. Efter beredning innehåller varje ml 2,5 mg remimazolam.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 79,13 mg dextran 40 för injektion.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Remimazolam är indicerat som procedurrelaterad sedering till vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Remimazolam får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av sedering. Patienten ska övervakas av en vårdpersonal som inte deltar i utförandet av ingreppet och vars enda uppgift är att övervaka patienten. Denna vårdpersonal måste ha adekvat utbildning i att upptäcka och hantera luftvägsobstruktion, hypoventilation och apné, inklusive upprätthållande av fria luftvägar, ventilationsstöd och kardiovaskulär återupplivning. Patientens andnings- och hjärtfunktion måste hela tiden följas. Läkemedel för återupplivning, utrustning för att bibehålla fria luftvägar samt blåsa/ventil/mask för ventilation, anpassade efter patientens ålder och kroppsstorlek, måste finnas omedelbart tillgängliga. Läkemedel för att upphäva effekterna av bensodiazepin (flumazenil) måste finnas omedelbart tillgängligt.

Dosering

Remimazolamdosen ska titreras individuellt till den effektiva dos som ger önskat sederingsdjup och minimerar biverkningarna (se tabell 1). Ytterligare doser kan administreras vid behov för att inducera eller upprätthålla önskad sederingsnivå. Det ska gå minst 2 minuter innan någon ytterligare dos administreras för att möjliggöra en fullständig utvärdering av den sederande effekten. Om 5 doser remimazolam som administreras inom 15 minuter inte ger önskad sederingsnivå ska tillägg av ytterligare ett eller byte till annat sedativum övervägas. Remimazolam ger snabbt tillslag och sederingen avtar snabbt. I kliniska prövningar uppnåddes den djupaste sederingen 3–3,5 minuter efter

den initiala bolusdosen och patienterna var helt vakna 12–14 minuter efter den sista dosen remimazolam.

Det är känt att samtidig administrering av opioidläkemedel ökar den sederande effekten av remimazolam och minskar andningssystemets svar på koldioxidstimulering (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 1: Doseringsriktlinjer för vuxna*

	Vuxna < 65 år	Äldre ≥ 65 år och/eller med ASA-PS# III–IV och/eller kroppsvikt < 50 kg
Sedering inför ingrepp med opioid**	<p><u>Induktion</u> Administrera opioid* Vänta 1–2 min Startdos: Injektion: 5 mg (2 ml) i 1 min Vänta 2 min</p> <p><u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) i 15 sek.</p> <p>Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 33 mg.</p>	<p><u>Induktion</u> Administrera opioid* Vänta 1–2 min Startdos: Injektion: 2,5–5 mg (1–2 ml) i 1 min Vänta 2 min</p> <p><u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) i 15 sek.</p> <p>Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 17,5 mg.</p>
Sedering inför ingrepp, utan opioid	<p><u>Induktion</u> Injektion: 7 mg (2,8 ml) i 1 min Vänta 2 min</p> <p><u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) i 15 sek.</p> <p>Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 33 mg.</p>	<p><u>Induktion</u> Injektion: 2,5–5 mg (1–2 ml) i 1 min Vänta 2 min</p> <p><u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) i 15 sek.</p> <p>Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 17,5 mg.</p>

* För administrering till patienter som samtidigt använder opioider, CNS-depressiva medel, alkohol eller bensodiazepiner, se avsnitt 4.4.

** T.ex. 50 mikrogram fentanyl eller en lämplig reducerad dos för äldre eller försvagade patienter. När det gäller fentanyl doser i kliniska prövningar, se avsnitt 5.1.

Fysisk status enligt American Society of Anesthesiologists (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS)

Särskilda populationer

Äldre, patienter med ASA-PS III–IV och patienter som väger < 50 kg

Äldre patienter och patienter med ASA-PS III–IV kan vara känsligare för sederande medel. Innan remimazolam administreras är därför en noggrann bedömning av det allmänna hälsotillståndet hos patienter ≥ 65 år och/eller med ASA-PS III–IV av särskild vikt, i synnerhet när det gäller patienter som väger < 50 kg, vid beslut om individuell dosjustering för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs, oavsett grad av nedsatt njurfunktion (inklusive patienter med glomerulär filtrationshastighet [GFR] på <15 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Det enzym som metaboliserar remimazolam (karboxylesteras-1 [CES-1]) finns främst i levern och clearance av remimazolam påverkas allt mer vid stigande stadier av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Till patienter med lätt (Child-Pugh 5 och 6 poäng) eller måttligt (Child-Pugh 7–9 poäng) nedsatt leverfunktion rekommenderas ingen dosjustering. Hos patienter med gravt nedsatt

leverfunktion (Child-Pugh 10–15 poäng, endast data från 3 personer i kliniska prövningar), kan de kliniska effekterna vara mer uttalade och kvarstå längre än hos friska personer. Ingen dosjustering krävs men tidpunkten för titreringsdosererna måste följas noga och titreringen av remimazolam ska göras med försiktighet tills effekt uppnåtts hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för remimazolam för barn och ungdomar i åldern 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Remimazolam är avsett för intravenös användning. Remimazolam måste beredas före användning, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, och om administrering tillsammans med andra vätskor, finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Instabil myasthenia gravis.

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiorespiratoriska biverkningar

Kardiorespiratoriska biverkningar har rapporterats vid användning av remimazolam, t.ex. andningsdepression, bradykardi och hypotension. Administrering av remimazolam kan leda till en övergående ökning av hjärtfrekvensen (10–20 slag per minut), som sätter in redan 30 sekunder efter doseringsstarten (motsvarande den tidpunkt då koncentrationen av remimazolam är som högst), innan den går tillbaka inom cirka 30 minuter efter avslutad administrering. Denna ökning av hjärtfrekvensen sammanfaller med sänkt blodtryck, vilket kan vara störande på QT-korrigeringen för hjärtfrekvens och leda till en lätt förlängning av QTcF under de allra första minuterna efter dosering.

Särskild uppmärksamhet krävs för äldre patienter (≥ 65 år), patienter med nedsatt andnings- och/eller hjärtfunktion och patienter med sämre allmäntillstånd (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning av opioider

Samtidig användning av remimazolam och opioider kan leda till djup sedering, andningsdepression, koma och död. Försiktighet rekommenderas för patienter med långtidsbruk av opioider. Det kan inte förutsättas att dessa effekter kommer att försvagas. Se avsnittet om monitorering nedan.

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva medel

Samtidig användning av remimazolam och alkohol och/eller CNS-depressiva medel ska undvikas. Alkoholintag ska undvikas i 24 timmar innan remimazolam administreras. Samtidig användning kan förstärka de kliniska effekterna av remimazolam och kan eventuellt leda till djup sedering eller kliniskt relevant andningsdepression. Se avsnittet om monitorering nedan.

Långtidsanvändning av bensodiazepin

Patienter med långtidsanvändning av bensodiazepin (t.ex. för insomni eller ångesttillstånd) kan utveckla tolerans mot de sederande effekterna av remimazolam. Därför kan en högre kumulativ dos remimazolam behövas för att uppnå önskat sederingsdjup. Det rekommenderas att den titreringsregim som beskrivs i avsnitt 4.2 följs och att upptitreringen baseras på patientens svar på sederingen, tills önskat sederingsdjup har uppnåtts. Se avsnittet om monitorering nedan.

Monitorering

Remimazolam ska endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av sedering och som inte deltar i utförandet av ingreppet, och där det finns fullständig utrustning för monitorering och stöd för respiratorisk och kardiovaskulär funktion. Personalen som administrerar läkemedlet måste ha adekvat utbildning i att upptäcka och hantera förväntade biverkningar samt i hjärtlungräddning (se avsnitt 4.2). Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering under och efter ingreppet. Läkaren ska dessutom vara medveten om den tid det i vanliga fall tog för patienter att återhämta sig från effekterna av remimazolam och opioid som användes samtidigt i kliniska prövningar (se avsnitt 5.1) men att detta kan variera mellan olika patienter. Patienterna ska övervakas noga tills hälso- och sjukvårdspersonalen har gjort bedömningen att de har återhämtat sig tillräckligt.

Amnesi

Remimazolam kan orsaka anterograd amnesi. Amnesi kan, om den blir långvarig, leda till problem för öppenvårdspatienter med inplanerad utskrivning efter intervention. Efter att ha fått remimazolam ska patienterna bedömas och skrivas ut från sjukhuset eller mottagningen av sin läkare först efter att ha fått lämplig rådgivning och lämpligt stöd.

Nedsatt leverfunktion

De kliniska effekterna kan vara mer uttalade och kvarstå längre hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion på grund av minskad clearance (se avsnitt 5.2). Särskild uppmärksamhet krävs vad gäller tidpunkterna för titreringsdoser (se avsnitt 4.2). Dessa patienter kan lättare drabbas av andningsdepression (se avsnitt 4.8).

Myasthenia gravis

Särskild försiktighet ska iakttas när remimazolam administreras till en patient med myasthenia gravis.

Läkemedelsmissbruk och fysiskt beroende

Remimazolam kan leda till missbruk och beroende. Detta ska beaktas vid förskrivning eller administrering av remimazolam när det finns farhågor för en ökad risk för felaktig användning eller missbruk.

Hjälpämnen

Dextran

Detta läkemedel innehåller 79,13 mg dextran 40 för injektion i varje injektionsflaska. Dextraner kan orsaka anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner hos vissa patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

Remimazolam metaboliseras av karboxylesteras, typ 1A. Inga *in vivo*-studier av läkemedelsinteraktioner har utförts. *In vitro*-data sammanfattas i avsnitt 5.2.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Förstärkt sedering med CNS-depressiva medel och opioider

Administrering av remimazolam samtidigt med opioider och CNS-depressiva medel, inklusive alkohol, resulterar sannolikt i förstärkt sedering och kardiorespiratorisk depression. Exempel på dessa

är opiatderivat (används som analgetika, hostdämpande medel eller som substitutionsbehandling), antipsykotika, andra bensodiazepiner (används som anxiolytika eller hypnotika), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sederande antidepressiva, ej aktuella H1-antihistaminer och centralt verkande antihypertensiva läkemedel.

Samtidig användning av remimazolam och opioider kan leda till djup sedering och andningsdepression. Patienterna ska övervakas avseende andningsdepression och sederingsdjup (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Alkoholintag ska undvikas i 24 timmar före administrering av remimazolam eftersom det kan förstärka den sederande effekten av remimazolam betydligt (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data (mindre än 300 graviditeter) från gravida kvinnors användning av remimazolam.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Byfavo under graviditet.

Amning

Det är okänt om remimazolam och dess huvudmetabolit (CNS7054) utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat att remimazolam och CNS7054 utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Administrering av remimazolam till ammande mödrar ska därför undvikas. Om remimazolam måste administreras rekommenderas ett 24 timmars uppehåll i amningen efter administreringen.

Fertilitet

Det finns inga data från människa om remimazolams effekt på fertiliteten. I djurstudier sågs inga effekter på parningsförmåga eller fertilitet vid remimazolambehandling (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Remimazolam har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Innan patienten får remimazolam ska patienten avrådas från att framföra något fordon eller använda en maskin tills han eller hon har återhämtat sig helt. En läkare ska avgöra om patienten kan åka hem eller återuppta sina vanliga aktiviteter, genom att använda återhämtningsdata från de pivotala kliniska prövningarna som grund för sitt beslut (se avsnitt 5.1). Patienten bör få lämplig rådgivning och lämpligt stöd vid hemkomsten efter utskrivning (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som får intravenöst remimazolam är hypotension (37,2 %), andningsdepression (13,1 %) och bradykardi (6,8 %). Säkerhetsåtgärder måste vidtas för att hantera dessa biverkningar i klinisk praxis (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar i samband med intravenöst remimazolam som observerats i kontrollerade kliniska prövningar vid sedering inför ett ingrepp anges nedan i tabell 2. Frekvenskategorierna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Tabell 2: Tabell över biverkningar

Centrala och perifera nervsystemet Vanliga Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Yrsel Somnolens
Hjärtat Vanliga	Bradykardi ^{1*}
Blodkärl Mycket vanliga	Hypotension ^{2*}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanliga Mindre vanliga	Andningsdepression ^{3*} Hicka
Magtarmkanalen Vanliga Vanliga	Illamående Kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Mindre vanliga Mindre vanliga	Frossa Köldkänsla

¹ Bradykardi innefattar följande identifierade händelser: bradykardi, sinusbradykardi och sänkt hjärtfrekvens.

² Hypotension innefattar följande identifierade händelser: hypotension, diastolisk hypotension, sänkt blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck och sänkt diastoliskt blodtryck.

³ Andningsdepression innefattar följande händelser: hypoxi, sänkt andningsfrekvens, respiratorisk acidosis, bradypné, dyspné, sänkt syremättnad, onormala andningsljud, hypopné, andningsdepression och respiratorisk distress.

* Se avsnittet "Beskrivning av ett urval biverkningar"

Beskrivning av ett urval biverkningar

De rapporterade biverkningarna hypotension, andningsdepression och bradykardi är medicinska begrepp som omfattar en grupp av händelser (se fotnoterna 1–3 under tabell 2). De biverkningar som rapporterats med en incidens på minst 1 % av patienterna som fick remimazolam presenteras i tabell 3 nedan, indelade efter allvarlighetsgrad:

Tabell 3: Ett urval biverkningar

Biverkning Rapporterad biverkningsterm	Lindrig	Medelsvår	Svår
Bradykardi			
Bradykardi	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotension			
Hypotension	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolisk hypotension	8,7 %	0	0
Andningsdepression			
Hypoxi	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Sänkt andningsfrekvens	1,5 %	0,4 %	0

Andra särskilda populationer

Äldre och/eller patienter med ASA-PS III–IV

I kontrollerade prövningar av sedering inför ingrepp hade patienter ≥ 65 år en högre frekvens av biverkningar i grupperna hypotension (47,0 % jämfört med 33,3 %) och andningsdepression (22,8 % jämfört med 9,0 %) än patienter yngre än 65 år. Patienter med ASA-PS III–IV hade även högre frekvens av hypotension (43,6 % jämfört med 35,6 %) och andningsdepression (17,6 % jämfört med 11,8 %) än patienter med ASA-PS I–II. Högre ålder och högre ASA-PS hade inget samband med högre frekvens bradykardi. Se även avsnitt 4.2 och 4.4.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Andningsdepression (hypoxi/sänkt syremättnad) rapporterades hos 2 av 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion och hos 1 av 3 med gravt nedsatt leverfunktion som deltog i en särskild prövning där man studerade remimazolam vid nedsatt leverfunktion. Se även avsnitt 4.2.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Symtom

Symtomen på remimazolamöverdosering förväntas vara en förlängd farmakologisk verkan och kan ge ett eller flera av följande tecken och symtom: yrsel, förvirring, dåsighet, dimsyn eller nystagmus, agitation, svaghet, hypotension, bradykardi, andningsdepression och koma.

Hantering av överdosering

Patientens vitala tecken ska övervakas och stödande åtgärder sättas in om det är indicerat utifrån patientens kliniska tillstånd, såsom att tillförsäkra fria luftvägar, adekvat ventilation och adekvat intravenös åtkomst. Patienterna kan i synnerhet behöva symptomatisk behandling av kardiorespiratoriska effekter eller effekter på centrala nervsystemet.

Flumazenil, en specifik bensodiazepinreceptorantagonist, är avsedd för komplett eller partiellt upphävande av bensodiazepiners sederande effekter och kan användas vid känd eller misstänkt överdosering av remimazolam.

Flumazenil ska ges som tillägg till, inte substitut för, lämplig behandling av en överdosering av bensodiazepin. Flumazenil upphäver endast effekterna av bensodiazepiner och inte av andra samtidigt använda läkemedel, t.ex. opioider.

Patienter som behandlas med flumazenil ska övervakas avseende återsedering, andningsdepression och andra kvarstående effekter av bensodiazepin under en lämplig tid efter behandlingen. Eftersom halveringstiden i elimineringsfasen för flumazenil är ungefär densamma som för remimazolam är risken för återsedering efter flumazeniladministrering emellertid låg.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, ATC-kod: N05CD14.

Verkningsmekanism

Remimazolam är en ultrakortverkande bensodiazepin för sedering. Effekterna av remimazolam på CNS är beroende av den dos som administreras intravenöst och om andra läkemedel används samtidigt eller inte. Remimazolam binder med hög affinitet till bensodiazepindomäner på receptorer för gammaaminosmörtsyra typ A [$GABA_A$], medan karboxylsyrametaboliten (CNS7054) har ungefär 300 gånger lägre affinitet för dessa receptorer. Remimazolam visar ingen tydlig selektivitet mellan undertyperna av $GABA_A$ -receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Den viktigaste farmakodynamiska effekten av remimazolam är sedering.

Sedering observeras efter enstaka bolusdoser om 0,05 till 0,075 mg/kg hos friska unga vuxna, med tillslag 1 till 2 minuter efter doseringen. Lätt eller måttlig sedering induceras vid plasmanivåer på cirka

0,2 µg/ml. Medvetslöshet ses vid doser på 0,1 mg/kg (äldre) eller 0,2 mg/kg (friska unga vuxna) och är förknippat med plasmakoncentrationer på cirka 0,65 µg/ml. Sederingens djup och varaktighet samt återhämtning från den är dosberoende. Tid till full vakenhet var 10 minuter för dosen 0,075 mg/kg remimazolam.

Remimazolam kan orsaka anterograd amnesi efter administrering, vilket innebär att patienterna inte kommer ihåg vad som hände under ingreppet. Data från Brice-frågeformulär som besvarades av 743 patienter behandlade med remimazolam och som analyserades 10 minuter efter att patienten återfått full vakenhet samt en dag efter ingreppet, visar att 76 % av patienterna inte hade något minne av ingreppet.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av remimazolam baserades på två pivotala studier, CNS7056-006 och CNS7056-008, på vuxna patienter (18 till 95 år) med ASA-PS I–III, som skulle genomgå koloskopi respektive bronkoskopi. I säkerhetsdatabasen för remimazolam ingick även en särskild säkerhets- och effektprövning på patienter med ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 och CNS7056-008 är två dubbelblinda, randomiserade, kliniska fas 3-prövningar med aktiv kontroll och placebokontroll, utförda på vuxna patienter som genomgick koloskopi respektive bronkoskopi. Samtliga patienter fick fentanyl för analgesi före och under undersökningen (50 eller 75 µg eller en reducerad dos till äldre/försvagade patienter samt tilläggsdoser om 25 µg vid behov med minst 5 minuters mellanrum, dock ej överstigande 200 µg). Patienterna randomiserades till remimazolam, midazolam doserat i enlighet med lokal godkänd dosering i USA, eller placebo med undsättningsmidazolam där dosen bestämdes av provaren.

Remimazolam- och placebogrupperna var dubbelblindade, medan midazolamarmen var öppen på grund av de olika doseringsregimerna för midazolam. Efter premedicinering med fentanyl för att säkerställa analgesi fick patienterna en inledande dos om 5,0 mg (2 ml) remimazolam eller matchande placebo under 1 minut eller 1,75 mg midazolam under 2 minuter (eller 1,0 mg midazolam till patienter som var ≥ 60 år eller försvagade eller hade en kronisk sjukdom). Tilläggsdoser om 2,5 mg (1 ml) med minst 2 minuters mellanrum var tillåtet i remimazolam- och placeboarmarna tills adekvat sedering uppnått, samt vid behov för att upprätthålla sedering. För midazolam tilläts tilläggsdoser om 1,0 mg under 2 minuter med 2 minuters mellanrum mellan doserna (eller 0,5 mg till patienter som var ≥ 60 år eller försvagade eller hade en kronisk sjukdom) för att uppnå och upprätthålla adekvat sedering.

Antalet påfyllnadsdoser och totalt antal doser av remimazolam, undsättningsmidazolam och fentanyl presenteras i tabell 4.

Tabell 4: Antal påfyllnadsdoser och totala doser av remimazolam, undsättningsmidazolam och fentanyl i kliniska fas 3-prövningar med intravenöst remimazolam (säkerhetsgrupp)

Parameter (medelvärde ± standardavvikelse)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Placebo (undsättning smidazolam) (N=60)	Remimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Placebo (undsättnings midazolam) (N=59)
Antal påfyllnadsdoser av studieläkemedel	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Totaldos studieläkemedel (mg)	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Totaldos undsättningsmidazolam (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
Total dos fentanyl (µg)	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Säkerhetsgruppen utgörs av alla randomiserade patienter som får studieläkemedel, oavsett mängd.

Det primära effektmåttet, lyckat ingrepp, ansågs vara uppnått när samtliga följande villkor var uppfyllda:

- Genomförd koloskopi/bronkoskopi.
- Inget behov av något undsättningsmedel.
- Inget behov av fler än 5 doser studieläkemedel inom något 15-minutersintervall (för midazolam: inget behov av fler än 3 doser inom något 12-minutersintervall).

Statistiskt signifikant högre frekvens av lyckade ingrepp observerades för skillnaden mellan remimazolam och placebo ($p < 0,0001$; tabell 5 och tabell 6). Jämförelser mellan remimazolam och midazolam är beskrivande och något signifikantstest utfördes inte. I den särskilda säkerhets- och effektprövningen på patienter med ASA-PS III/IV, CNS7056-015, sågs liknande resultat, med en frekvens för lyckade ingrepp på 27/32 (84,4 %) för remimazolam och 0 % för placebo.

Tabell 5: Frekvensen lyckade ingrepp i kliniska fas 3-prövningar med intravenöst remimazolam vid ingrepp som varade < 30 minuter (intent-to-treat-gruppen)

Prövning	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Placebo (undsättningsmidazolam) (N=58)	Remimazolam (N=280)	Midazolam (N=69)	Placebo (undsättningsmidazolam) (N=58)
Lyckade ingrepp (N [%])	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Misslyckade ingrepp (N [%])	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Undsättningsmedel använt (N)	9	63	55	38	37	53
För många doser inom tiden (N)	17	55	42	10	10	10
Ingrepp ej slutfört (N)	7	2	1	9	5	3

Intent-to-treat-analysgruppen omfattar samtliga patienter som randomiserats.

Tabell 6: Frekvensen lyckade ingrepp i kliniska fas 3-prövningar med intravenöst remimazolam vid ingrepp som varade ≥ 30 minuter (intent-to-treat-gruppen)

Prövning	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (undsättningsmidazolam) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (undsättningsmidazolam) (N=5)
Lyckade ingrepp (N [%])	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Misslyckade ingrepp (N [%])	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Undsättningsmedel använt (N)	1	3	2	11	2	4
För många doser inom tiden (N)	1	3	2	4	0	0
Ingrepp ej slutfört (N)	0	1	0	0	0	0

Intent-to-treat-analysgruppen omfattar samtliga patienter som randomiserats.

Tillslags- och återhämtningsprofilen för remimazolam beskrevs med hjälp av sekundära effektmått i form av tid-till-händelse, analyserade i två fas 3-prövningar, CNS7056-006 och CNS7056-008. Tid till ingreppet påbörjades var kortare ($p < 0,01$) i remimazolamgruppen än i placebogrupperna.

(undsättningsmidazolam) (tabell 7). Tid till återhämtning redovisas i ordningsföljd efter ingreppets varaktighet (tabell 8 och 9).

Tabell 7: Tid till påbörjat ingrepp i kliniska fas 3-prövningar med intravenöst remimazolam (intent-to-treat gruppen)

Prövning	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (undsättningsmidazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (undsättningsmidazolam)
Antal patienter som analyserats	296	102	60	300	68	60
Median (95 % KI)	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

Intent-to-treat-analysgruppen omfattar alla patienter som randomiserats.

Tabell 8: Tid till återhämtning i kliniska fas 3-prövningar med intravenöst remimazolam för ingrepp som varade < 30 minuter (intent-to-treat-gruppen)

Prövning	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (undsättningsmidazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (undsättningsmidazolam)
Tid till full vakenhet ¹ efter sista dosen (minuter)						
Antal patienter som analyserats	284	97	57	268	63	54
Median (95 % KI)	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
Tid till klar för utskrivning ² efter sista dosen (minuter)						
Antal patienter som analyserats	294	98	58	260	62	53
Median (95 % KI)	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
Tid till normaltillstånd ³ efter sista dosen (timmar)						
Antal patienter som analyserats	292	95	54	230	56	46
Median (95 % KI)	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

Anm.¹: Full vakenhet definieras som den första av tre MOAA/S-värden i följd med resultatet 5 efter starttidpunkten för den sista dosen studieläkemedel eller undersättningsläkemedel.

Anm.²: Tid till klar för utskrivning fastställdes med hjälp av ett gångtest.

Anm.³: Datum och klockslag för tid till normaltillstånd enligt patientens subjektiva bedömning registrerades av studiesköterskan genom telefonsamtal på dag 4 (+3/-1 dagar) efter ingreppet.

Intent-to-treat-analysgruppen omfattar samtliga patienter som randomiserats.

Tabell 9: Tid till återhämtning i kliniska fas 3-prövningar med intravenöst remimazolam för ingrepp som varade ≥ 30 minuter (intent-to-treat-gruppen)

Prövning	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (undsättningsmidazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (undsättningsmidazolam)
Tid till full vakenhet ¹ efter sista dosen (minuter)						
Antal patienter som analyserats	1	3	2	30	4	5
Median (95 % KI)	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
Tid till klar för utskrivning ² efter sista dosen (minuter)						
Antal patienter som analyserats	1	3	2	29	4	5
Median (95 % KI)	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
Tid till normaltillstånd ³ efter sista dosen (timmar)						
Antal patienter som analyserats	1	3	2	19	4	3
Median (95 % KI)	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

Anm.¹: Full vakenhet definieras som den första av tre MOAA/S-värden i följd med resultatet 5 efter starttidpunkten för den sista dosen studieläkemedel eller undsättningsläkemedel.

Anm.²: Tid till klar för utskrivning fastställdes med hjälp av ett gångtest.

Anm.³: Datum och klockslag för tid till normaltillstånd enligt patientens subjektiva bedömning registrerades av studiesköterskan genom telefonsamtal på dag 4 (+3/-1 dagar) efter ingreppet.

Intent-to-treat-analysgruppen omfattar samtliga patienter som randomiserats.

N/A = ej tillämpligt

Klinisk säkerhet

Vid ingrepp som var kortare än 30 minuter var incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar 80,9 % för remimazolam, 90,8 % för midazolam och 82,3 % för placebo. Vid ingrepp som varade i 30 minuter eller längre var incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar 87,1 % i remimazolamgruppen och 100 % i både midazolam- och placebogruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Byfavo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för sedering (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Remimazolam är en ester som snabbt omvandlas till den farmakologiskt inaktiva karboxylsyrametaboliten (CNS7054) av karboxylesteras-1, som främst finns i levern. Information om farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden finns i avsnitt 5.1

Absorption

Remimazolam administreras intravenöst.

Distribution

Remimazolams distributionsvolym (V_z) är 0,9 l/kg. Remimazolam och dess huvudmetabolit (CNS7054) uppvisar måttlig (ca 90 %) bindning till plasmaproteiner, främst albumin.

Metabolism

Den viktigaste metaboliseringsvägen för remimazolam går via omvandling till CNS7054, som sedan i liten utsträckning metaboliseras vidare genom hydroxylering och glukuronidering. Omvandlingen till CNS7054 medieras av leverkarboxylesteraser (främst typ 1A), utan något betydelsefullt bidrag från cytokrom P450-enzym.

In vitro-studier har inte visat några belegg för att remimazolam eller CNS7054 hämmar cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 eller CYP2C8. Hos människa induceras inte de viktigaste inducerbara P450-isoenzymerna 1A2, 2B6 och 3A4. *In vitro*-studier visade ingen kliniskt relevant inverkan av karboxylesterashämmare och karboxylesterassubstrat på metabolismen av remimazolam. Remimazolam var inte något relevant substrat i en panel med humana läkemedelstransportörer (OATP1B1, OATP1B3, BCRP eller MDR1 [=P-glykoprotein]). Det samma gäller för CNS7054 vid tester avseende MRP2-4. CNS7054 befanns däremot vara ett substrat till MDR1 och BCRP. Ingen eller ingen relevant hämning av de humana läkemedelstransportörerna OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP eller MDR1 sågs med remimazolam eller CNS7054.

Eliminering

Remimazolam har en genomsnittlig distributionshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på 0,5 till 2 minuter och en genomsnittlig halveringstid för eliminering ($t_{1/2\beta}$) på 7 till 11 minuter. Clearance är hög (68 ± 12 l/h) och har inget samband med kroppsvikten. Hos friska försökspersoner utsöndras minst 80 % av remimazolam-dosen i urinen i form av CNS7054 inom 24 timmar. Endast spår (<0,1 %) av oförändrat remimazolam återfinns i urinen.

Linjäritet

Dosen av remimazolam i förhållande till maximal plasmakoncentration (C_{\max}) och total exponering ($AUC_{0-\infty}$) tyder på ett dos-proportionellt samband hos friska frivilliga försökspersoner inom dosintervallet 0,01–0,5 mg/kg.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ålder har ingen signifikant effekt på remimazolams farmakokinetik vid sedering inför ingrepp (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Remimazolams farmakokinetik förändrades inte hos patienter med lindrig till terminal njursjukdom som inte behövde dialys (omfattade även patienter med GFR på <15 ml/min) (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Gravt nedsatt leverfunktion ledde till minskad clearance och som en följd av detta till längre återhämtningstid efter sedering (se avsnitt 4.2 och 4.8).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet vid enstaka och upprepade doser och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Följande biverkning sågs inte i kliniska studier men har setts hos djur som fått infusion av koncentrationer som ligger nära den som används i klinisk praxis:

Primärlesioner orsakade av mekanisk irritation i kärlväggen under punktionsförfarandet kan förvärras vid remimazolamkoncentrationer som överstiger 1 till 2 mg/ml (infusion) eller över 5 mg/ml under bolusadministrering.

Reproduktion och utveckling

Studier av reproduktionstoxicitet utförda med maximal tolererad dos visade ingen påverkan på fertiliteten hos han- eller hondjur eller på parametrar för reproduktionsfunktion. Studier av embryotoxicitet utförda på råttor och kanin visade endast på marginella embryotoxiska effekter (minskad fostervikt och något högre incidens av tidiga och totala resorptioner) även vid de högsta doserna som ledde till toxiska reaktioner hos moderdjuret. Remimazolam och dess huvudmetabolit utsöndras i mjölken hos lakterande råttor och kaniner. Den inaktiva huvudmetaboliten CNS7054 detekterades i plasman hos diande kaninungar, det är dock okänt om remimazolam överförs via mjölken till den diande avkomman.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dextran 40 för injektion

Laktosmonohydrat

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Byfavo är inkompatibelt med natriumlaktatlösning för infusion.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

3 år

Hållbarhet efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats under 24 timmar i kontrollerad rumstemperatur vid 20 till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden efter beredning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ 1-glas med propp (bromobutylgummi) och försegling (aluminium) med blått snäpplock av polypropen.

Förpackningsstorlek: 10 injektionsflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hante ring

Bruksanvisning

Byfavo måste beredas under aseptiska förhållanden före administrering. Byfavo ska beredas genom tillsats av 8,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning. Den färdigberedda lösningen är klar, färglös till ljus gul, praktiskt taget fri från synliga partiklar och innehåller 2,5 mg remimazolam per ml. Lösningen ska kasseras om den innehåller synliga partiklar eller är missfärgad. Byfavo är endast avsett för engångsbruk. När injektionsflaskan öppnats ska innehållet i normalfallet användas omedelbart (se avsnitt 6.3). För anvisningar om administrering, se avsnitt 4.2.

Administrering tillsammans med andra vätskor

När Byfavo har beretts med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) har kompatibilitet visats med följande:

Glukos 50 mg/ml (5 %) intravenös infusion.

Glukos 200 mg/ml (20 viktsprocent) infusionsvätska, lösning.

Natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 viktsprocent) och glukos 50 mg/ml (5 viktsprocent), infusionsvätska, lösning.

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös infusion.

Ringers lösning (natriumklorid 8,6 g/l, kaliumklorid 0,3 g/l och kalciumkloriddihydrat 0,33 g/l).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PAION Netherlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Nederländerna

Tel: +800 4453 4453

E-post: info@paion.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1505/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Nederländerna
Tel: +800 4453 4453
E-post: info@paion.com

Alternativt:
ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Byfavo 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning
remimazolam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller remimazolambesylat motsvarande 20 mg remimazolam.
Koncentration efter beredning: 2,5 mg/ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dextran 40 för injektion, laktosmonohydrat, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Se bipacksedeln för information om hållbarhet för färdigberett läkemedel.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/0/00/000/001 10 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

12 ml-injektionsflaska av glas

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Byfavo 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning
remimazolam
i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Efter beredning: 2,5 mg/ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Byfavo 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning remimazolam

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Byfavo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Byfavo
3. Hur du får Byfavo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Byfavo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Byfavo är och vad det används för

Byfavo är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen remimazolam. Remimazolam tillhör en grupp av ämnen som kallas bensodiazepiner.

Byfavo är ett lugnande/sederande medel som ges före en medicinsk undersökning eller ett ingrepp för att göra dig avslappnad och sömnig (sederad).

2. Vad du behöver veta innan du får Byfavo

Du får inte ges Byfavo i följande fall:

- Om du är allergisk mot remimazolam eller andra bensodiazepiner (t.ex. midazolam) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har en instabil form av sjukdomen myasthenia gravis (muskelsvaghet) som gör att dina bröstmuskler som hjälper dig att andas blir svagare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Byfavo om du har någon allvarlig sjukdom eller allvarligt tillstånd, i synnerhet om

- du har mycket lågt eller mycket högt blodtryck eller är benägen att svimma,
- du har hjärtproblem, särskilt om du har mycket långsam och/eller oregelbunden (arytmisk) hjärtfrekvens,
- du har andningsproblem som t.ex. andfåddhet,
- du har allvarliga leverproblem,
- du har sjukdomen myasthenia gravis som gör dina muskler svagare.

Byfavo kan orsaka en tillfällig minnesförlust. Din läkare undersöker dig innan du lämnar sjukhuset eller kliniken och ger dig råd.

Barn och ungdomar

Byfavo ska inte ges till patienter yngre än 18 år eftersom läkemedlet inte har testats på barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Byfavo

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, i synnerhet

- opioider (omfattar smärtlindrande medel som morfin, fentanyl och kodein, och vissa typer av hostmedicin eller läkemedel som används för substitutionsbehandling),
- antipsykotika (läkemedel mot vissa psykiska sjukdomar),
- anxiolytika (lugnande eller ångstdämpande läkemedel),
- läkemedel som kan orsaka sedering (t.ex. temazepam eller diazepam),
- antidepressiva (läkemedel mot depression),
- vissa antihistaminer (läkemedel mot allergier),
- vissa antihypertensiva läkemedel (läkemedel mot högt blodtryck).

Det är viktigt att du talar om för läkaren eller sjuksköterskan att du tar andra läkemedel eftersom effekten av läkemedlen kan ändras om man tar mer än ett samtidigt.

Byfavo med alkohol

Alkohol kan förändra effekten av Byfavo. Tala om för läkaren eller sjuksköterskan

- hur mycket alkohol du brukar dricka eller om du har alkoholproblem,
- om du har druckit alkohol under det senaste dygnet.

Du ska inte dricka alkohol i 24 timmar innan du får Byfavo.

Graviditet och amning

Använd inte Byfavo om du är gravid eller tror att du kan vara gravid. Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Om du ammar får du inte amma i 24 timmar efter att du har fått detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Byfavo gör dig sömnig och glömsk och påverkar din koncentration förmåga. Även om dessa effekter försvinner snabbt får du inte köra något fordon eller använda maskiner förrän de är helt borta. Fråga läkaren om när du kan köra bil eller använda maskiner igen.

Byfavo innehåller dextran 40 för injektion.

Detta läkemedel innehåller 79,13 mg dextran 40 för injektion i varje injektionsflaska. Dextraner kan i sällsynta fall orsaka allvarliga allergiska reaktioner. Om du får svårt att andas eller blir svullen eller känner dig svag och svimfärdig, sök medicinsk hjälp omedelbart.

3. Hur du får Byfavo

Din läkare bestämmer vilken dos som är rätt för dig.

Andning, hjärtfrekvens och blodtryck övervakas under ingreppet och läkaren anpassar dosen om det behövs.

En läkare eller sjuksköterska ger dig Byfavo genom injektion i en ven (ett blodkärl) före och under undersökningen eller ingreppet. Byfavo blandas med steril koksaltlösning innan det används.

Efter ingreppet

Läkaren eller sjuksköterskan håller dig under uppsikt ett tag efter sederingen för att se att du säkert mår bra och kan åka hem.

Om du får för mycket Byfavo

Om du får för mycket Byfavo kan du få följande symtom:

- Du kan känna dig yr.

- Du kan bli förvirrad.
- Du kan känna dig sömnig.
- Du kan se suddigt eller få ofrivilliga ögonrörelser.
- Du kan känna dig rastlös och upprörd.
- Du kan känna dig svag.
- Ditt blodtryck kan sjunka.
- Din puls kan bli långsammare.
- Din andning kan bli långsam och ytlig.
- Du kan förlora medvetandet.

Läkaren vet hur detta ska behandlas.

Fråga läkaren eller sjuksköterskan om du undrar något över hur detta läkemedel används.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (*kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare*)

- Lågt blodtryck.
- Ovanligt långsam eller ytlig andning (och låg syrehalt i blodet).

Vanliga (*kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare*)

- Huvudvärk.
- Yrsel.
- Långsam puls.
- Illamående.
- Kräkningar.

Mindre vanliga (*kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*)

- Sömnighet.
- Köldkänsla.
- Frossa.
- Hicka.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i **bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Byfavo ska förvaras

Personalen på sjukhuset eller kliniken ansvarar för förvaringen av läkemedlet.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är remimazolam. Varje injektionsflaska innehåller remimazolambesylat motsvarande 20 mg remimazolam. Efter beredning innehåller varje ml 2,5 mg remimazolam.
- Övriga innehållsämnen är
 - dextran 40 för injektion,

- laktosmonohydrat,
- saltsyra,
- natriumhydroxid.

Se avsnitt 2, ”Byfavo innehåller dextran 40 för injektion”.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Byfavo är ett vitt till benvitt pulver till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar

10 injektionsflaskor

Innehavare av godkännande för försäljning

PAION Netherlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Nederländerna

Tillverkare

PAION Netherlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Nederländerna

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Byfavo 20 mg pulver till injektionsvätska, lösning

ENDAST FÖR INTRAVENÖS ANVÄNDNING

Måste beredas före användning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning

Läs produktresumén noga före användningen.

Remimazolam får endast ges av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av sedering. Patienten ska övervakas av en vårdpersonal som inte deltar i utförandet av ingreppet och vars enda uppgift är att övervaka patienten. Denna vårdpersonal måste ha adekvat utbildning i att upptäcka och hantera luftvägsobstruktion, hypoventilation och apné, inklusive upprätthållande av fria luftvägar, ventilationsstöd och kardiovaskulär återupplivning. Patientens andnings- och hjärtfunktion måste hela tiden följas. Läkemedel för återupplivning, utrustning för att bibehålla fria luftvägar samt

blåsa/ventil/mask för ventilation, anpassade efter patientens ålder och kroppsstorlek, måste finnas omedelbart tillgängliga. En bensodiazepinantagonist (flumazenil, ett läkemedel som motverkar effekterna av remimazolam) måste finnas omedelbart tillgängligt.

Remimazolamdosen ska titreras individuellt till den effektiva dos som ger önskat sederingsdjup och minimerar biverkningarna (se tabell 1). Ytterligare doser kan administreras vid behov för att inducera eller upprätthålla önskad sederingsnivå. Det ska gå minst 2 minuter innan någon ytterligare dos ges för att möjliggöra fullständig bedömning av den sederande effekten. Tillägg av eller byte till ett annat sedativum ska övervägas om 5 doser remimazolam inom 15 minuter inte gett önskat sederingsdjup. Remimazolam ger snabbt tillslag och sederingen avtar snabbt. I kliniska prövningar uppnåddes den djupaste sederingen 3–3,5 minuter efter den initiala bolusdosen och patienterna var helt vakna 12–14 minuter efter den sista dosen remimazolam.

Det är känt att samtidig administrering av opioidläkemedel ökar den sederande effekten av remimazolam och minskar andningssystemets svar på koldioxidstimulering (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén).

Tabell 1: Doseringsriktlinjer för vuxna*

	Vuxna < 65 år	Äldre ≥ 65 år och/eller med ASA-PS# III–IV och/eller kroppsweight < 50 kg
Sedering inför ingrepp med opioid**	<u>Induktion</u> Administrera opioid* Vänta 1–2 min Startdos: Injektion: 5 mg (2 ml) i 1 min Vänta 2 min <u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) i 15 sek. Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 33 mg.	<u>Induktion</u> Administrera opioid* Vänta 1–2 min Startdos: Injektion: 2,5–5 mg (1–2 ml) i 1 min Vänta 2 min <u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) i 15 sek. Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 17,5 mg.
Sedering inför ingrepp, utan opioid	<u>Induktion</u> Injektion: 7 mg (2,8 ml) i 1 min Vänta 2 min <u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) i 15 sek. Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 33 mg.	<u>Induktion</u> Injektion: 2,5–5 mg (1–2 ml) i 1 min Vänta 2 min <u>Underhållsbehandling/titrering</u> Injektion: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) i 15 sek. Högsta totala dos som administrerades i kliniska prövningar var 17,5 mg.

* För administrering till patienter som samtidigt tar opioider, CNS-depressiva medel, alkohol eller bensodiazepiner, se avsnitt 4.4 i produktresumén.

** T.ex. 50 mikrogram fentanyl eller en lämpligt reducerad dos för äldre eller försvagade patienter. När det gäller fentanyl doser administrerade i kliniska prövningar, se avsnitt 5.1 i produktresumén.

Fysisk status enligt American Society of Anesthesiologists (American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA-PS)

Särskilda populationer

Äldre, patienter med ASA-PS III–IV och patienter som väger < 50 kg

Äldre patienter och patienter med ASA-PS III–IV kan vara känsligare för sederande medel. Innan remimazolam administreras är därför en noggrann bedömning av det allmänna hälsotillståndet hos

patienter ≥ 65 år och/eller med ASA-PS III–IV av särskild vikt, i synnerhet när det gäller patienter som väger < 50 kg, vid beslutet om individuell dosjustering för dessa patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs, oavsett grad av nedsatt njurfunktion (inklusive patienter med glomerulär filtrationshastighet [GFR] på < 15 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Det enzym som metaboliserar remimazolam (karboxylesteras-1 [CES-1]) finns främst i levern och clearance av remimazolam påverkas allt mer vid stigande stadier av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2 i produktresumén). Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt (Child-Pugh 5 och 6 poäng) eller måttligt (Child-Pugh 7–9 poäng) nedsatt leverfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh 10–15 poäng, endast data från 3 personer i kliniska prövningar), kan de kliniska effekterna vara mer uttalade och kvarstå längre än hos friska personer. Ingen dosjustering krävs men tidpunkterna för titreringsdoserna måste följas noga och titreringen av remimazolam ska göras med försiktighet tills effekt uppnåtts hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén).

Samtidig användning av opioider

Samtidig användning av remimazolam och opioider kan leda till djup sedering, andningsdepression, koma och död. Försiktighet rekommenderas för patienter med långtidsbruk av opioider. Det kan inte förutsättas att dessa effekter kommer att försvagas. Se avsnittet om monitorering nedan.

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva medel

Samtidig användning av remimazolam och alkohol och/eller CNS-depressiva medel ska undvikas. Alkoholintag ska undvikas i 24 timmar innan remimazolam administreras. Samtidig användning kan förstärka de kliniska effekterna av remimazolam och kan eventuellt leda till djup sedering eller kliniskt relevant andningsdepression. Se avsnittet om monitorering nedan.

Långtidsanvändning av bensodiazepin

Patienter med långtidsanvändning av bensodiazepin (t.ex. för insomni eller ångestillstånd) kan utveckla tolerans mot de sederande effekterna av remimazolam. Därför kan en högre kumulativ dos remimazolam behövas för att uppnå önskat sederingsdjup. Det rekommenderas att den titreringsregim som beskrivs i avsnitt 4.2 i produktresumén följs och att upptitreringen baseras på patientens svar på sederingen, tills önskat sederingsdjup har uppnåtts. Se avsnittet om monitorering nedan.

Monitorering

Patienterna ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering under och efter ingreppet. Läkaren ska dessutom vara medveten om den tid det i vanliga fall tog för en patient att återhämta sig från effekterna av remimazolam och opioid som användes samtidigt i kliniska prövningar (se avsnitt 5.1 i produktresumén) men att detta kan variera mellan olika patienter. Patienterna ska övervakas noga tills hälso- och sjukvårdspersonalen har gjort bedömningen att de har återhämtat sig tillräckligt.

Anvisningar för beredning

Obs! Strikt aseptisk teknik måste upprätthållas under hantering, beredning och användning av Byfavo.

För beredning ska en steril nål och en steril 10 ml-injektionsspruta användas. Ta av locket från injektionsflaskan, punktera gummiproppen i 90 graders vinkel och tillsätt 8,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Rikta därvid strålen med koksaltlösning mot injektionsflaskans vägg. Snurra försiktigt på flaskan tills innehållet har lösts upp helt. Den

färdigberedda lösningen ska vara klar och färglös till ljus gul. Injektionsflaskan avger en slutkoncentration på 2,5 mg/ml remimazolam.

Den färdigberedda lösningen ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administreringen. Om partiklar eller missfärgning observeras ska lösningen kasseras.

Den färdigberedda lösningen är endast avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning måste kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.

Inkompatibiliteter

Byfavo är inkompatibelt med natriumlaktatlösning för infusion.

Efter beredning får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom dem som nämns nedan.

Kompatibiliteter

Färdigberett Byfavo har visat sig vara kompatibelt med följande intravenösa vätskor när de administreras i samma intravenösa slang:

- Glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.
- Glukos 200 mg/ml (20 %) injektionsvätska, lösning.
- Glukos 50 mg/ml (5 %) – natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %), injektionsvätska, lösning.
- Ringers lösning.
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Kompatibilitet med andra intravenösa vätskor har inte utvärderats.

Hållbarhet

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har påvisats under 24 timmar i kontrollerad rumstemperatur vid 20 till 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden efter beredning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.