

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Byfavo 20 mg stungulyfsstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur remimazólami besýlat sem jafngildir 20 mg af remimazólami. Eftir blöndun inniheldur hver ml 2,5 mg af remimazólami.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 79,13 mg af dextran 40 fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Hvítur eða beinhvítur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Remimazólami er ætlað fullorðnum sem róandi í aðgerð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af notkun róandi lyfja mega gefa remimazólami. Sérstakur heilbrigðisstarfsmaður sem tekur ekki þátt í framkvæmd aðgerðarinnar og hefur það eina verkefni að fylgjast með sjúklingnum skal hafa eftirlit með sjúklingnum meðan á aðgerðinni stendur. Slíkir starfsmenn þurfa að hafa fengið þjálfun í greiningu og meðferð á hindrun í öndunarvegi, vanöndun og öndunarstöðvun, þ.m.t. viðhaldi öndunarvegjar, stuðningsöndun og endurlífgun. Hafa þarf stöðugt eftirlit með öndunar- og hjartastarfsemi sjúklingsins. Lyf til endurlífgunar og viðeigandi búnaður m.t.t. aldurs og stærðar til að opna aftur öndunarveg og veita öndunarstuðning með belg/ventli/grímu þarf að vera til taks án tafar. Lyf sem snýr við áhrifum bensódíazepína (flúmazeníl) þarf að vera til taks án tafar.

Skammtar

Stilla á skammta remimazólams fyrir hvern einstakling fyrir sig að virkum skammti sem gefur æskileg róandi áhrif og lágmarkar aukaverkanir (sjá töflu 1). Gefa má viðbótarskammta eftir þörfum til að framkalla eða viðhalda æskilegum róandi áhrifum. Að minnsta kosti 2 mínútur þurfa að líða áður en viðbótarskammtur er gefinn til að hægt sé að meta róandi áhrifin að fullu. Ef 5 skammtar af remimazólami á innan við 15 mínútum valda ekki nægum róandi áhrifum skal íhuga gjöf á viðbótarskammti eða annað róandi lyf. Róandi áhrif remimazólams koma hratt fram og hverfa fljótt. Í klínískum rannsóknum komu mestu róandi áhrifin fram 3-3,5 mínútum eftir fyrsta skammtinn og sjúklingar voru alveg vaknaðir 12-14 mínútum eftir seinasta skammt af remimazólami.

Þekkt er að ópíóðalyf sem gefin eru samhliða auka róandi áhrif remimazólams og draga úr öndunarsvörum við koldíoxíðörvun (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtun handa fullorðnum*

	Fullorðnir < 65 ára	Aldraðir ≥ 65 ára og/eða sjúklingar með ASA-PS[#] III-IV og/eða líkamsþyngd < 50 kg
Róun í aðgerð með ópíóíðum**	<u>Innleiðsla</u> Gefið ópíóíða* Bíðið í 1-2 mín. Upphafsskammtur: Innðæling: 5 mg (2 ml) á 1 mín. Bíðið í 2 mín. <u>Viðhald/títur</u> Innðæling: 2,5 mg (1 ml) á 15 sek. Hámarksheildarskammtur sem gefinn var í klínískum rannsóknum var 33 mg.	<u>Innleiðsla</u> Gefið ópíóíða* Bíðið í 1-2 mín. Upphafsskammtur: Innðæling: 2,5-5 mg (1-2 ml) á 1 mín. Bíðið í 2 mín. <u>Viðhald/títur</u> Innðæling: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) á 15 sek. Hámarksheildarskammtur sem gefinn var í klínískum rannsóknum var 17,5 mg.
Róun í aðgerð án ópíóíða	<u>Innleiðsla</u> Innðæling: 7 mg (2,8 ml) á 1 mín. Bíðið í 2 mín. <u>Viðhald/títur</u> Innðæling: 2,5 mg (1 ml) á 15 sek. Hámarksheildarskammtur sem gefinn var í klínískum rannsóknum var 33 mg.	<u>Innleiðsla</u> Innðæling: 2,5-5 mg (1-2 ml) á 1 mín. Bíðið í 2 mín. <u>Viðhald/títur</u> Innðæling: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) á 15 sek. Hámarksheildarskammtur sem gefinn var í klínískum rannsóknum var 17,5 mg.

* Sjá kafla 4.4 hvað varðar gjöf handa sjúklingum sem taka samtúmis ópíóíða, lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, áfengi eða bensódiazepín-lyf.

** t.d. 50 míkrogrömm af fentanýli eða hæfilega minnkaður skammtur fyrir aldraða eða veikburða sjúklinga. Sjá kafla 5.1 hvað varðar skammta fentanýls sem gefnir voru í klínískum rannsóknum.

Líkamlegt ástand samkvæmt samtökum bandarískra svæfingalækna (American Society of Anesthesiologists Physical Status)

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir, sjúklingar með American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV og sjúklingar með líkamsþyngd < 50 kg

Aldraðir sjúklingar og sjúklingar með ASA-PS III-IV geta verið viðkvæmari fyrir áhrifum róandi lyfja. Því er afar mikilvægt að meta heildarástand sjúklinga ≥ 65 ára og/eða sem eru með ASA-PS III-IV áður en remimazólam er gefið, einkum þeirra sem eru með lága líkamsþyngd (< 50 kg), þegar ákvörðun er tekin um einstaklingsmiðaðar skammtabreytingar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi af hvaða stigi sem er (þ.m.t. hjá sjúklingum með gauthúlsúnarhraða [GFR] < 15 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Umbrotsensímið (karboxýlesterasi-1 [CES-1]) fyrir remimazólam er einkum staðsett í lifur og aukin skerðing á lifrastarfsemi hefur áhrif á úthreinsun remimazólams (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með skammtaöðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh stig 5 og 6) eða miðlungsmikla (Child-Pugh stig 7 til 9) skerðingu á lifrastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig 10 til 15; upplýsingar frá aðeins 3 einstaklingum í klínískum rannsóknum) geta klínísk áhrif verið meira áberandi og varað lengur en hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki er þörf á

skammtaaðlögun en gæta skal vel að tímasetningu títrunarskammta og remimazólams þarf að títra varlega fram að verkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun remimazólams hjá börnum og unglingum 0 til < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Remimazólami er til notkunar í bláæð. Remimazólami þarf að blanda fyrir notkun með natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf og um gjöf lyfsins með öðrum vökvum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum bensódíazepínunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Óstöðugt vöðvaslensfár.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir frá hjarta og öndunarfærum

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir frá hjarta og öndunarfærum við notkun remimazólams, þar með talið öndunarbælingu, hægslátt og lágþrýsting. Gjöf remimazólams getur tengst skammvinnri aukningu á hjartsláttartíðni (10-20 slög á mínútu) sem hefst allt frá 30 sekúndum eftir upphaf skömmtunar (samsvarar tíma fyrir hámarksþéttni remimazólams) og gengur til baka á innan við 30 mínútum eftir að gjöf lýkur. Þessi hækkun á hjartsláttartíðni á sér stað samhliða lækkun á blóðþrýstingi og getur truflað QT-leiðréttingu á hjartsláttartíðni, sem veldur örlítilli lengingu á QTcF á fyrstu mínútunum eftir gjöf.

Veita þarf öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), sjúklingum með skerta öndunar- og/eða hjartastarfsemi og sjúklingum með lélegt almennt heilsufar sérstaka athygli (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun ópíóíða

Samhliða notkun remimazólams og ópíóíða getur haft í för með sér veruleg róandi áhrif, öndunarbælingu, dá og dauða. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem hafa notað ópíóíða til lengri tíma, ekki skal gera ráð fyrir að áhrifin séu minni vegna þessa (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun áfengis / lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið

Forðast skal samhliða notkun remimazólami og áfengis og/eða lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið. Forðast skal neyslu áfengis í 24 klst. fyrir gjöf remimazólams. Slík samhliða notkun getur aukið klínísk áhrif remimazólams, þ.m.t. veruleg róandi áhrif eða klínískt mikilvæga öndunarbælingu (sjá kafla 4.5).

Langvarandi notkun lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið

Sjúklingar sem eru á langvarandi meðferð með benzódíazepíni (t.d. við svefnleysi eða kvíðaröskun) geta myndað þol gagnvart róandi áhrifum remimazólams. Því getur verið þörf á stærri uppsöfnuðum skammti af remimazólami til að ná fram æskilegum róandi áhrifum. Ráðlagt er að fylgja títrunaráætluninni í kafla 4.2 og auka skammtinn smám saman samkvæmt svörun sjúklingsins þar til æskilegri dýpt róandi áhrifanna er náð (sjá kafla 4.5).

Eftirlit

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af gjöf róandi lyfja sem taka ekki þátt í framkvæmd aðgerðarinnar mega gefa remimazólam, í umhverfi sem er fullbúið til eftirlits og stuðnings við öndunar- og hjartastarfsemi. Starfsmenn sem gefa lyfið þurfa að hafa fengið viðeigandi þjálfun í greiningu og meðhöndlun væntanlegra aukaverkana, þ.m.t. hjarta- og lungnaendurlífgun (sjá kafla 4.2). Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum meðan á aðgerð stendur og að henni lokinni með tilliti til teikna og einkenna um öndunarbælingu og róun. Læknirinn þarf einnig að þekkja hversu lengi sjúklingar eru yfirleitt að jafna sig eftir áhrif remimazólams og samhliða ópíóíða sem notaðir voru í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1) en það getur verið mismunandi á milli einstakra sjúklinga. Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal fylgjast náið með sjúklingum þar til hann telur að sjúklingurinn hafi náð sér nægilega vel.

Minnisleysi

Remimazólam getur valdið framvirku minnisleysi. Minnisleysi, ef það er langvarandi, getur valdið vandamálum hjá göngudeildarsjúklingum sem áætlað er að útskrifist að lokinni aðgerð. Þegar sjúklingar hafa fengið remimazólam þarf læknirinn að meta þá og útskrifa þá eingöngu af sjúkrahúsi eða læknaðstofu eftir að þeir hafa fengið viðeigandi ráðgjöf og stuðning.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna minnkaðrar úthreinsunar geta áhrif lyfsins verið meiri og varað lengur hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal vel að tímasetningu títrunarskammta (sjá kafla 4.2). Þessir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á öndunarbælingu (sjá kafla 4.8).

Vöðvaslensfár

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar remimazólam er gefið sjúklingi með vöðvaslensfár (sjá kafla 4.3).

Misnotkun og líkamleg fíkn

Remimazólam getur, valdið misnotkun og fíkn. Þetta þarf að hafa í huga við ávísun og gjöf remimazólams, ef aukin hættu er á ofneyslu eða misnotkun.

Hjálparefni

Dextran

Lyfið inniheldur 79,13 mg af dextran 40 í hverju hettuglasi. Dextrón geta valdið bráðafnæmi/bráðafnæmislíkum viðbrögðum hjá sumum sjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Remimazólam er umbrotið af CES, tegund 1A. Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum. Yfirlit yfir *in vitro* upplýsingar er að finna í kafla 5.2.

Lyfhrifamilliverkanir

Aukin róandi áhrif með lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið og ópíóíðum

Líklegt er að samhliða gjöf remimazólams með ópíóíðum og lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi, leiði til aukinna róandi áhrifa og hjarta- og öndunarbælingar. Sem dæmi má nefna ópíatafleiður (notaðar sem verkjalyf, hóstastillandi lyf eða uppbótarmeðferð), geðrofslyf, önnur bensódíazepín (notuð sem kvíðastillandi lyf eða svefnlyf), barbitúröt, própófól, ketamín, etómídat; róandi þunglyndislyf, H1-andhistamín sem ekki eru nýleg og blóðþrýstingslækkandi lyf með miðlæga verkun.

Samhliða notkun remimazólams og ópíóíða getur haft í för með sér mikil róandi áhrif og öndunarbælingu. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til öndunarbælingar og róandi áhrifa (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Forðast skal neyslu áfengis í 24 klst. fyrir gjöf remimazólams þar sem það getur aukið róandi áhrif remimazólams verulega (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun remimazólams á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Byfavo á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort remimazólam og aðalumbrotsefni þess (CNS7054) skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að remimazólam og CNS7054 skiljast út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti, því ber að forðast gjöf remimazólams meðan á brjóstagjöf stendur. Ef gjöf remimazólams er nauðsynleg er ráðlagt að hætta brjóstagjöf í 24 klst. eftir gjöf lyfsins.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif remimazólams á frjósemi. Í dýrarannsóknum komu engin áhrif fram á þörun eða frjósemi við meðferð með remimazólami (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Remimazólam hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Fyrir gjöf remimazólams skal vara sjúklinginn við því að aka eða stjórna vélum fyrr en áhrif lyfsins hafa gengið til baka að fullu. Læknir þarf að ákveða hvenær sjúklingurinn má fara heim eða hefja á ný framkvæmd hefðbundinna athafna, til grundvallar skal hann nota gögn úr lykilrannsóknunum um bataferli sjúklinga (sjá kafla 5.1). Mælt er með því að sjúklingur fái viðeigandi ráðleggingar og stuðning þegar hann fer heim eftir útskrift (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fá remimazólam í bláæð eru lágþrýstingur (37,2%), öndunarbæling (13,1%) og hægsláttur (6,8%). Gera þarf varúðarráðstafanir til að hafa stjórn á þessum aukaverkunum þegar lyfið er notað (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast gjöf remimazólams í bláæð og komu fram í klínískum samanburðarrannsóknum á svæfingu og eftir markaðssetningu eru sýndar í töflu 2 hér fyrir neðan, samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkun er sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla yfir aukaverkanir

Ónæmiskerfi Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbragð
Taugakerfi Algengar Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur Sundl Svefntruungi
Hjarta Algengar	Hægsláttur ^{1*}
Æðar Mjög algengar	Lágþrýstingur ^{2*}
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti Mjög algengar Sjaldgæfar	Öndunarbæling ^{3*} Hiksti
Meltingarfæri Algengar Algengar	Ógleði Uppköst
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Kuldahrollur Kuldatilfinning

¹ Hægsláttur nær yfir eftirfarandi greind tilvik: hægsláttur, skútahægsláttur og lækkun á hjartsláttartíðni.

² Lágþrýstingur nær yfir eftirfarandi greind tilvik: lágþrýstingur, hlébilslágþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur, lækkaður slagbilspýstingur og lækkaður hlébilspýstingur.

³ Öndunarbæling nær yfir eftirfarandi greind tilvik: súrefnisskortur, minnkuð öndunartíðni, öndunarbólðsýring, hægöndun, mæði, minnkuð súrefnismettun, óeðlileg öndunarhljóð, vanöndun, öndunarbæling og andnauð.

* Sjá lýsingu á völdum aukaverkunarum

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Aukaverkanirnar lágþrýstingur, öndunarbæling og hægsláttur sem tilkynnt var um tákna læknisfræðileg hugtök sem ná yfir hóp tilvika (sjá neðanmálsgrein 1 - 3 undir töflu 2), tíðni tilvika sem a.m.k. 1% sjúklinga sem fengu remimazolam tilkynntu um er skráð hér fyrir neðan í töflu 3 samkvæmt alvarleika:

Tafla 3: Valdar aukaverkanir

Aukaverkun Hugtak yfir tilvik sem tilkynnt var um	Væg	Miðlungsmikil	Veruleg
Hægsláttur			
Hægsláttur	6,0%	0,1%	0,4%
Lágþrýstingur			
Lágþrýstingur	30,1%	1,1%	0,1%
Hlébilslágþrýstingur	8,7%	0	0
Öndunarbæling			
Súrefnisskortur	8,0%	0,9%	0,3%
Minnkuð öndunartíðni	1,5%	0,4%	0

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir og/eða sjúklingar með ASA-PS III-IV

Í samanburðarrannsóknunum á róun í aðgerð höfðu sjúklingar ≥ 65 ára hærri tíðni tilvika sem flokkuðust undir hugtökin lágþrýstingur (47,0% á móti 33,3%) og öndunarbæling (22,8% á móti 9,0%) heldur en sjúklingar yngri en 65 ára. Sjúklingar með ASA-PS III-IV sýndu einnig hærri tíðni lágþrýstings (43,6% á móti 35,6%) og öndunarbælingar (17,6% á móti 11,8%) en sjúklingar með ASA-PS I-II. Hærri aldur og hærri ASA-PS tengdust ekki aukinni tíðni hægsláttar. Sjá einnig kafla 4.2 og 4.4.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Tilkynnt var um öndunarbælingu (súrefnisskort/minnkaða súrefnismettun) hjá 2 af 8 einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og 1 af 3 einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi sem voru skráðir í sérstaka rannsókn þar sem notkun remimazólams var metin í tengslum við skerta lifrarstarfsemi. Sjá einnig kafla 4.2.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar remimazólams séu framlenging á lyfjafræðilegum áhrifum þess og eitt eða fleiri af eftirfarandi teiknum og einkennum geti komið fram: sundl, ringlun, syfja, þokusýn eða augntin, æsingur, máttleysi, lághrýstingur, hægsláttur, öndunarbæling og dá.

Meðhöndlun ofskömmtnunar

Fylgjast skal með lífsmörkum sjúklingsins og veita stuðningsmeðferð samkvæmt klínísku ástandi sjúklingsins, þar með talið að tryggja opinn öndunarveg, tryggja fullnægjandi loftskipti og koma á fullnægjandi aðgangi að bláæð. Sér í lagi gætu sjúklingar þurft á einkennameðferð að halda vegna áhrifa á hjarta og öndun eða áhrifa á miðtaugakerfi.

Nota má flúmazeníl, sértækan bensódíazepín-blokka, til að umsnúa róandi áhrifum bensódíazepína að fullu eða að hluta til og má nota í aðstæðum þar sem um er að ræða staðfesta eða grunaða ofskömmtnun remimazólams.

Flúmazeníl er ætlað til viðbótar við, en kemur ekki í staðinn fyrir, hefðbundna meðferð við ofskömmtnun benzódíazepíns. Flúmazeníl mun aðeins umsnúa áhrifum bensódíazepíns en mun ekki umsnúa áhrifum lyfja sem notuð eru samhliða, t.d. ópíóíða.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá meðferð með flúmazeníli með tilliti til endurkomu róandi áhrifa, öndunarbælingar og annarra áhrifa bensódíazepína sem enn gætu verið til staðar í hæfilegan tíma eftir meðferð. Þar sem helmingunartími brotthvarfs flúmazeníls er u.þ.b. sá sami og remimazólams er hættan á endurkomnum róandi áhrifum eftir gjöf flúmazeníls lítill.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psycholeptics), svefnlyf og slævandi lyf, ATC-flokkur: N05CD14.

Verkunarháttur

Remimazólam er róandi bensódíazepínlyf með afar skammvinna verkun. Áhrif remimazólams á miðtaugakerfið eru háð skammtinum sem gefinn er í bláæð og öðrum lyfjum sem kunna að vera notuð samhliða. Remimazólam binst setum benzódíazepíns á gamma-amínó-smjörksýru af gerð A [GABA_A] með mikilli sækni en karboxýlsýru-umbrotsefni þess (CNS7054) hefur u.þ.b. 300 sinnum minni sækni í þessa viðtaka. Remimazólam sýnir ekki skýra sértækni á milli undirtegunda GABA_A viðtakans.

Lyfhrif

Helstu lyfhrif remimazólams eru róandi áhrif.

Róandi áhrif nást við staka skammta sem eru 0,05 til 0,075 mg/kg hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum og koma fram 1 til 2 mínútum eftir gjöf. Innleiðsla vægra eða miðlungsmikilla róandi

áhrifa tengist plasmabéttni sem er u.þ.b. 0,2 µg/ml. Meðvitundarleysi sést við skammta sem eru 0,1 mg/kg (aldraðir) eða 0,2 mg/kg (heilbrigðir ungir fullorðnir einstaklingar) og tengist plasmabéttni sem er u.þ.b. 0,65 µg/ml. Dýpt, lengd og viðsnúningur róandi áhrifanna eru skammtaháð. Tími fram að fullri vöknun var 10 mínútur fyrir 0,075 mg/kg af remimazólami.

Remimazólami getur valdið framvirku minnisleysi eftir gjöf, sem kemur í veg fyrir að sjúklingar muni eftir atburðum sem áttu sér stað meðan á aðgerðinni stóð. Gögn úr Brice-spurningalistanum frá 743 sjúklingum sem fengu remimazólami, sem metnir voru 10 mínútum eftir að þeir voru alveg vaknaðir og einum degi eftir aðgerðina, sýndu að 76% sjúklinga mundu ekkert eftir aðgerðinni.

Verkun og öryggi

Verkun remimazólams var byggð á tveimur lykilrannsóknum, CNS7056-006 og CNS7056-008, sem gerðar voru hjá fullorðnum sjúklingum (á aldrinum 18 til 95 ára) með ASA-PS I-III sem áttu að gangast undir ristilspeglun (CNS7056-006) eða berkjuspeglun (CNS7056-008). Öryggisgagnagrunnurinn fyrir remimazólami fól einnig í sér sérstaka rannsókn á öryggi og verkun hjá ASA-PS III/IV sjúklingum, CNS7056-015.

CNS7056-006 og CNS7056-008 eru tvær 3. stigs, tvíblindar, slembiraðaðar klínískar rannsóknir með samanburði við virkt lyf og lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum sem gengust undir ristilspeglun og berkjuspeglun. Allir sjúklingar fengu fentanýl til verkjastillingar fyrir og meðan á aðgerðinni stóð (50 eða 75 µg eða minni skammtur fyrir aldraða/veikburða sjúklinga og 25 µg viðbótarskammtar með a.m.k. 5 mínútna millibili eftir þörfum en ekki yfir 200 µg). Sjúklingum var slembiraðað til að fá remimazólami, midazólami skammtað samkvæmt viðurkenndum skömmtum í Bandaríkjunum eða lyfleysu með midazólami-úrlausnarmeðferð samkvæmt ákvörðun rannsóknaraðila.

Hóparnir sem fengu remimazólami og lyfleysu voru tvíblindir en midazólamiarmurinn var opinn vegna mismunandi skammtaáætlunar fyrir midazólami. Eftir formeðferð með fentanýli til að tryggja verkjastillingu fengu sjúklingar upphafsskammt sem nam 5,0 mg (2 ml) af remimazólami eða samsvarandi lyfleysu á einni mínútu eða 1,75 mg af midazólami á 2 mínútum (eða 1,0 mg af midazólami handa sjúklingum ≥ 60 ára, veikburða eða langveikum sjúklingum). Í remimazólami- og lyfleysuörmunum voru leyfðir viðbótarskammtar sem námu 2,5 mg (1 ml) með a.m.k. 2 mínútna millibili þar til fullnægjandi róandi áhrif höfðu náðst og eftir þörfum til að viðhalda róandi áhrifum. Viðbótarskammtar af midazólami voru leyfðir, 1,0 mg á 2 mínútum með 2 mínútum á milli skammta (eða 0,5 mg handa sjúklingum ≥ 60 ára, veikburða eða langveikum sjúklingum), til að ná og viðhalda fullnægjandi róandi áhrifum.

Fjöldi gefinna viðbótarskammta og heildarskammta af remimazólami, úrlausnarskammta af midazólami og fentanýli kemur fram í töflu 4.

Tafla 4: Fjöldi viðbótarskammta og heildarskammta af remimazólami, úrlausnarskammta af midazólami og fentanýli í 3. stigs klínískum rannsóknum með remimazólami í bláæð (öryggisett)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Færibreyta (meðaltal ± staðalfrávik)	Remimazólami (N=296)	Midazólami (N=102)	Lyfleysa (úrlausnar midazólami) (N=60)	Remimazólami (N=303)	Midazólami (N=102)	Lyfleysa (úrlausnar midazólami) (N=59)
Fjöldi viðbótarskammta (top-up) af rannsóknarlyfi	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Heildarskammtar af rannsóknarlyfi [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Heildarmagn úrlausnarskammta af midazólami [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
Heildarskammtar fentanýls [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Öryggissettið samanstendur af öllum slembiröðuðum sjúklingum sem fá hvaða magn sem er af rannsóknarlyfi.

Aðalendapunkturinn, árangursrík aðgerð, var skilgreindur sem uppfylling á öllu eftirfarandi:

- Hægt var að ljúka ristilspeglun/berkjuspeglun, OG
- Ekki var þörf á róandi úrlausnarlyfi OG
- Ekki var þörf á meira en 5 skömmtum af rannsóknarlyfi á hverju 15 mínútna tímabili (fyrir midazólami: ekki var þörf á meira en 3 skömmtum á hverju 12 mínútna tímabili).

Tölfræðilega marktækt betri árangur kom í ljós hvað varðar muninn á remimazólami og lyfleysu ($p < 0,0001$; tafla 5 og tafla 6). Samanburður á remimazólami og midazólami er lýsandi og marktæktarprófun var ekki gerð. Í sérstöku rannsókninni á öryggi og verkun hjá sjúklingum með ASA-PS III/IV, CNS7056-015, komu fram svipaðar niðurstöður, árangursrík aðgerð hjá 27/32 (84,4%) fyrir remimazólami og 0% fyrir lyfleysu.

Tafla 5: Tíðni árangursríkrar aðgerðar í 3. stigs klínískum rannsóknum með remimazólami í bláæð í aðgerðum < 30 mínútur (samkvæmt meðferðaráætlun (intent-to-treat set))

Rannsókn	CNS7056-006			CNS7056-008		
Meðferðarhópur	Remimazólami (N=297)	Midazólami (N=100)	Lyfleysa (úrlausnar midazólami) (N=58)	Remimazólami (N=280)	Midazólami (N=69)	Lyfleysa (úrlausnar midazólami) (N=58)
Árangursrík aðgerð [N (%)]	272 (91,6%)	26 (26,0%)	1 (1,7%)	232 (82,9%)	22 (31,9%)	2 (3,5%)
Aðgerð mistókst [N (%)]	25 (8,4%)	74 (74,0%)	57 (98,3%)	48 (17,1%)	47 (68,1%)	56 (96,6%)
Róandi úrlausnarlyf tekið [N]	9	63	55	38	37	53
Of margir skammtar á tímabili [N]	17	55	42	10	10	10
Aðgerð ekki lokið [N]	7	2	1	9	5	3

Greining samkvæmt meðferðaráætlun nær til allra sjúklinga sem var slembiraðað

Tafla 6: Tíðni árangursríkrar aðgerðar í 3. stigs klínískum rannsóknum með remimazólami í bláæð í aðgerðum ≥ 30 mínútur (samkvæmt meðferðaráætlun (intent-to-treat set))

Rannsókn	CNS7056-006			CNS7056-008		
Meðferðarhópur	Remimazólami (N=1)	Midazólami (N=3)	Lyfleysa (úrlausnar midazólami) (N=2)	Remimazólami (N=30)	Midazólami (N=4)	Lyfleysa (úrlausnar midazólami) (N=5)
Árangursrík aðgerð [N (%)]	0	0	0	18 (60,0%)	2 (50,0%)	1 (20,0%)
Aðgerð mistókst [N (%)]	1 (100%)	3 (100,0%)	2 (100%)	12 (40,0%)	2 (50,0%)	4 (80,0%)
Róandi úrlausnarlyf tekið [N]	1	3	2	11	2	4
Of margir skammtar á tímabili [N]	1	1	2	4	0	0
Aðgerð ekki lokið [N]	0	0	0	0	0	0

Greining samkvæmt meðferðaráætlun nær til allra sjúklinga sem var slembiraðað

Tími að verkun og afturbata (onset and recovery profile) var metinn með aukaendapunktunum „tími að tilviki“ í 3. stigs rannsóknunum tveimur, CNS7056-006 og CNS7056-008. Tími fram að upphafi aðgerðar var styttri ($p < 0,01$) hjá hópnum sem fékk remimazólami en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (úrlausnarmeðferð með midazólami) (tafla 7). Tími fram að afturbata er settur fram eftir lengd aðgerðar (tölur 8 og 9).

Tafla 7: Tími fram að aðgerð í 3. stigs klínískum rannsóknum með remimazólami í bláæð (samkvæmt meðferðaráætlun)

Rannsókn	CNS7056-006			CNS7056-008		
Meðferðarhópur	Remimazólami	Midazólami	Lyfleysa (úrlausnar midazólami)	Remimazólami	Midazólami	Lyfleysa (úrlausnar midazólami)
Fjöldi sjúklinga í greiningu	296	102	60	300	68	60
Miðgildi (95% CI)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0; 20,0)	19,5 (18,0; 21,0)	4,1 (4,0; 4,8)	15,5 (13,8; 16,7)	17,0 (16,0; 17,5)
Lágmark, hámark	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Greining samkvæmt meðferðaráætlun nær til allra sjúklinga sem var slembiraðað.

Tafla 8: Tími fram að fullri vöknun í 3. stigs klínískum rannsóknum með remimazólami í bláæð í aðgerðum < 30 mínútur (samkvæmt meðferðaráætlun)

Rannsókn	CNS7056-006			CNS7056-008		
Meðferðarhópur	Remimazólami	Midazolam	Lyfleysa (úrlausnar midazolam)	Remimazólami	Midazolam	Lyfleysa (úrlausnar midazolam)
Tími fram að fullri vöknun ¹ frá síðasta skammti (mínútur)						
Fjöldi sjúklinga í greiningu	284	97	57	268	63	54
Miðgildi (95% CI)	13,0 (13,0; 14,0)	23,0 (21,0; 26,0)	29,0 (24,0; 33,0)	10,3 (9,8; 12,0)	18,0 (11,0; 20,0)	17,5 (13,0; 23,0)
Lágmark, hámark	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Tími þar til sjúklingur er tilbúinn til útskriftar ² frá síðasta skammti (mínútur)						
Fjöldi sjúklinga í greiningu	294	98	58	260	62	53
Miðgildi (95% CI)	51,0 (49,0; 54,0)	56,5 (52,0; 61,0)	60,5 (56,0; 67,0)	62,5 (60,0; 65,0)	70,0 (68,0; 87,0)	85,0 (71,0; 107,0)
Lágmark, hámark	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Tími fram að eðlilegri líðan ³ frá síðasta skammti (klukkustundir)						
Fjöldi sjúklinga í greiningu	292	95	54	230	56	46
Miðgildi (95% CI)	3,2 (3,0; 3,5)	5,7 (4,5; 6,9)	5,3 (3,3; 7,2)	5,4 (4,6; 6,2)	7,3 (5,2; 16,4)	8,8 (6,7; 17,0)
Lágmark, hámark	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Skýring¹: Full vöknun er skilgreind sem fyrstu þrjár samfelldu MOAA/S mælingarnar upp á 5, eftir upphafstíma síðasta skammtsins af rannsóknar- eða úrlausnarlyfi.

Skýring²: Tími þegar sjúklingur var tilbúinn fyrir útskrift var ákvarðaður með gönguprófi.

Skýring³: Dagsetning og tími fyrir „eðlilega líðan“ samkvæmt huglægu mati sjúklingsins var skráð með símtali við hjúkrunarfræðing rannsóknarinnar á degi 4 (+3 dagar/-1 dagur) eftir aðgerðina.

Greining á breytta meðferðarsettinu nær til allra sjúklinga sem var slembiraðað.

Tafla 9: Tími fram að fullri vöknun í 3. stigs klínískum rannsóknum með remimazólami í bláæð í aðgerðum ≥ 30 mínútur (samkvæmt meðferðaráætlun)

Trial	CNS7056-006			CNS7056-008		
Meðferðarhópur	Remimazólami	Midazólami	Lyfleysa (úrlausnar midazólami)	Remimazólami	Midazólami	Lyfleysa (úrlausnar midazólami)
Tími fram að fullri vöknun ¹ frá síðasta skammti (mínútur)						
Fjöldi sjúklinga í greiningu	1	3	2	30	4	5
Miðgildi (95% CI)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Lágmark, hámark	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Tími þar til sjúklingur er tilbúinn til útskriftar ² frá síðasta skammti (mínútur)						
Fjöldi sjúklinga í greiningu	1	3	2	29	4	5
Miðgildi (95% CI)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Lágmark, hámark	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Tími fram að eðlilegri líðan ³ frá síðasta skammti (klukkustundir)						
Fjöldi sjúklinga í greiningu	1	3	2	19	4	3
Miðgildi (95% CI)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,7; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Lágmark, hámark	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Skýring¹: Full vöknun er skilgreind sem fyrstu þrjár samfelldu MOAA/S mælingarnar upp á 5 eftir upphafstíma síðasta skammtis af rannsóknar- eða úrlausnarlyfi.

Skýring²: Tími þegar sjúklingur var tilbúinn fyrir útskrift var ákvarðaður með gönguprófi.

Skýring³: Dagsetning og tími fyrir „eðlilega líðan“ samkvæmt huglægu mati sjúklingsins var skráð með símtali við hjúkrunarfræðing rannsóknarinnar á degi 4 (+3 dagar/-1 dagur) eftir aðgerðina.

Greining á breytta meðferðarsettinu nær til allra sjúklinga sem var slembiraðað.

N/A: Á ekki við

Verkun og öryggi

Í aðgerðum styttri en 30 mínútur var tíðni aukaverkana sem komu fram við meðferð 80,9% fyrir remimazólami-hópinn, 90,8% fyrir midazólami-hópinn og 82,3% fyrir lyfleysuhópinn. Í aðgerðum sem voru 30 mínútur eða lengri var tíðni aukaverkana sem komu fram við meðferð 87,1% í remimazólami-hópnum og 100% í bæði midazólami-hópnum og lyfleysuhópnum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Byfavo hjá einum eða fleiri undirhópum barna til róandi verkunar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Remimazólami er gefið í bláæð.

Dreifing

Meðalhelmingunartími dreifingar remimazólams ($t_{1/2\alpha}$) er 0,5 til 2 mín. Dreifingarrúmmál (V_z) þess 0,9 l/kg. Remimazólam og aðalumbrotsefni þess (CNS7054) sýna miðlungsmikla (~ 90%) bindingu við plasmaprótein, aðallega albúmín.

Umbrot

Remimazólam er esterlyf sem er umbreytt hratt í lyfjafræðilega óvirka karboxýlsýruumbrotsefnið (CNS7054) af CES-1, sem einkum er staðsett í lifur.

Helsta umbrotsleið remimazólams er með umbreytingu í CNS7054, sem síðan er umbrotið að litlu leyti áfram með hýdroxýltengingu og glúkúróneringu. Umbroti yfir í CNS7054 er miðlað af karboxýlesterösum í lifur (aðallega af gerð 1A), án mikilvægs framlags cytókróm P450 ensíma. *In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt fram á að remimazólam eða CNS7054 hamli cytókróm P450 ísóensímum CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 eða CYP2C8. Engin ræsing er á helstu ræsanlegu P450 ísóensímum 1A2, 2B6 og 3A4 hjá mönnum. *In vitro* rannsóknir sýndu engin klínískt mikilvæg áhrif CES-hemla og -hvarfefa á umbrot remimazólams. Remimazólam var ekki mikilvægt hvarfefni fyrir ýmsar lyfjaferjur hjá mönnum (OATP1B1, OATP1B3, BCRP og MDR1 (= P-glykóprótein)). Það sama á við um CNS7054, prófað fyrir MRP2-4. Hins vegar reyndist CNS7054 vera hvarfefni fyrir MDR1 og BCRP. Engin eða engin mikilvæg hömlun á lyfjaferjur hjá mönnum, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP eða MDR1 kom fram með remimazólami eða CNS7054.

Brotthvarf

Remimazólam hefur meðalhelmingunartíma brotthvarfs ($t_{1/2\beta}$) sem nemur 7 til 11 mínútum. Úthreinsun er mikil (68 ± 12 l/klst.) og tengist ekki líkamsþyngd. Hjá heilbrigðum einstaklingum skilst a.m.k. 80% af skammti remimazólams út í þvagi sem CNS7054 innan 24 klukkustunda. Aðeins leifar (< 0,1%) af óbreyttu remimazólami greinast í þvagi.

Línulegt samband

Skammtur remimazólams samanborið við hámarksþéttni remimazólams í plasma ($C_{\max}$) og heildarútsetningu ($AUC_{0-\infty}$) benti til sambands sem var í réttu hlutfalli við skammta hjá sjálfboðaliðum á skammtabilinu 0,01-0,5 mg/kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf remimazólams sem gefið er sem róandi í aðgerð (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf remimazólams breyttust ekki hjá sjúklingum með allt frá vægum nýrnasjúkdómi að nýrnasjúkdómi á lokastigi sem ekki krafðist skilunar (þ.m.t. sjúklingum með GFR < 15 ml/mín.) (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Veruleg skerðing á lifrastarfsemi olli minni úthreinsun og þar af leiðandi voru róandi áhrifin lengur að ganga til baka (sjá kafla 4.2 og 4.8).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni.

Eftirfarandi aukaverkanir komu ekki fyrir í klínískum rannsóknum en komu í ljós hjá dýrum sem fengu innrennsli með skömmtunarlausan með svipaðri þéttni og notuð var í klínísku starfi: Vefjaskemmdir í æðaveggjum af völdum stungunnar geta orðið verri ef þéttni remimazólams er hærri en 1 til 2 mg/ml (innrennsli) eða hærri en 5 mg/ml við gjöf á stökum skammti.

Æxlun og þroski

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með þolanlegum hámarksskammti leiddu ekki í ljós áhrif á frjósemi karla eða kvenna eða á færðbreytur fyrir æxlun. Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísu hjá rottum og kanínum jafnvel við hæstu skammta, sem sýndu eiturverkanir á móður, urðu lágmarkseiturverkanir á fósturvísu (minnkuð fósturþyngd og lítillga aukin tíðni snemmbúins og algjör uppsogs). Remimazólum og aðalumbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum og kanínum. Óvirka aðalumbrotsefnið CNS7054 greindist í plasma hjá kanínuungum á spena en ekki er þekkt hvort remimazólum berst með mjólk til afkvæma á spena.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dextran 40 fyrir stungulyf
Laktósaeinhýdrat
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ósamrýmanleiki á milli Byfavo og þeirra lausna sem gefnar eru samhliða lyfinu getur leitt til botnfalls/gruggs sem getur valdið lokun á æðaaðgangsstöðum. Byfavo er ósamrýmanlegt við Ringer-laktatlausn (einnig þekkt sem samsett natríumlaktat lausn eða Hartmanns lausn), asetat Ringer lausn, og bíkARBónat Ringer-innrennslislausn og aðrar basískar lausnir þar sem uppleysanleiki vörunnar er lágur við pH 4 eða hærri.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða gefa samhliða öðrum lyfjum í gegnum sömu innrennslisslönguna en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofin hettuglös

4 ár

Stöðugleiki við notkun eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við rof á umbúðum/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun, skal lyfið notað strax. Ef það er ekki gert, er geymslutími og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið hettuglös in í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð 1 með tappa (brómóbútýlgúmmí) og innsigli (ál) með bláu smelluloki úr pólýprópýleni.

Pakkningastærð: pakkning með 10 hettuglösum

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notkunarleiðbeiningar

Blöndun Byfavo skal fara fram við smitgátaraðstæður fyrir gjöf.
Blanda skal Byfavo með því að bæta við 8,2 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðstungulyfi, lausn.
Blönduð lausnin er tær og litlaus eða ljósgul og laus við sjáanlegar efniseindir og inniheldur 2,5 mg/mL af ramimazólam. Farga skal lausninni ef vart verður við sýnilegar agnir eða litabreytingar.
Byfavo er eingöngu einnota. Eftir að hettuglasið hefur verið opnað þarf að öllu jöfnu að nota innihaldið strax (kafla 6.3). Sjá leiðbeiningar um blöndun í kafla 4.2.

Gjöf með öðrum vökvum

Þegar Byfavo er blandað með natríumklóríði (0,9%) hefur verið sýnt fram á samrýmanleika við:
Glúkósa 5% w/v innrennsli í bláæð,
Glúkósa 20% w/v innrennslislyf, lausn,
Natríumklóríð 0,45% w/v og glúkósa 5% w/v innrennslislyf, lausn,
Natríumklóríð 0,9% w/v innrennsli í bláæð,
Ringers lausn (natríumklóríð 8,6 g/l, kalíumklóríð 0,3 g/l, kalsíumklóríð tvíhýdrat 0,33 g/l)

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland
Sími: +800 4453 4453
netfang: info@paion.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1505/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Byfavo 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur remimazólami besýlat sem jafngildir 50 mg af remimazólami.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af þykkni 5 mg af remimazólami.
Þynning er nauðsynleg til að fá lokastyrkinn 1-2 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 198 mg af dextran 40 fyrir stungulyf.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn.

Hvítur eða beinhvítur stofn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Remimazólami 50 mg er ætlað fullorðnum til notkunar í bláæð til innleiðingar og viðhalds svæfingar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Remimazólami má eingöngu nota á sjúkrahúsum eða göngudeildum meðferðareininga sem eru með fullnægjandi tækjabúnað, af læknum sérhæfðum í svæfingu.

Hafa skal stöðugt eftirlit með öndunar- og hjartastarfsemi sjúklingsins (t.d. með hjartarafriti (ECG) og súrefnismettunarmæli) og tækjabúnaður til að viðhalda opnum öndunarvegi, veita öndunarstuðning og endurlífgun verður að vera aðgengilegur öllum stundum (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Skammtinn af Byfavo skal stilla fyrir hvern einstakling fyrir sig samkvæmt svörun sjúklingsins og þeirri forlyfjagjöf sem veitt er.

Ópíóíðaverkjalyf eru venjulega gefin samhliða Byfavo.

Innleiðing svæfingar

Innrennslishraði remimazólams skal stilla á 6 mg/mín. og fylgjast með svörun sjúklingsins þangað til klínísk einkenni eru um upphaf svæfingar og ef á þarf að halda má auka skammtinn í allt að hámarki 12 mg/mín.

Flestir fullorðnir sjúklingar þurfa líklega 10-40 mg af Byfavo.

Viðhald svæfingar

Svæfingu er viðhaldið með því að gefa remimazólami með samfelldu innrennsli.

Ráðlagður upphafsskammtur til viðhalds svæfingar er 1 mg/mín. af remimazólami á bilinu 0,1-2,5 mg/mín. sem byggja skal á klínísku mati til þess að viðhalda fullnægjandi svæfingu.

Til viðhalds svæfingar, meðan á innrennslisgjöf stendur, má að auki gefa 6 mg staka skammta á einni mínútu eftir því sem klínísk þörf er á. Á 60 mín. tímabili má gefa að hámarki þrjá (3) staka skammta með a.m.k. 5 mín. millibili.

Þegar líða fer að lokum skurðaðgerðarinnar (t.d. 15 mín. áður en henni lýkur) má minnka skammtinn af remimazólami smám saman til að auðvelda hraðari afturbata eftir áhrif svæfingarinnar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir, sjúklingar með American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV og sjúklingar með líkamsþyngd < 50 kg

Aldraðir sjúklingar og sjúklingar með ASA-PS III-IV geta verið viðkvæmari fyrir áhrifum svæfingarlyfja. Því er afar mikilvægt að meta heildarástand sjúklinga ≥ 65 ára og/eða sem eru með ASA-PS III-IV áður en remimazólami er gefið, einkum þeirra sem eru með lága líkamsþyngd (< 50 kg), þegar ákvörðun er tekin um einstaklingsmiðaðar skammtabreytingar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4). Huga skal að því að hafa upphafsskammtinn í lægri kantinum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi af hvaða stigi sem er (þ.m.t. hjá sjúklingum með gaukulsúnarhraða [GFR] < 15 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Umbrotsensímið (karboxýlesterasi-1 [CES-1]) fyrir remimazólami er einkum staðsett í lifur og aukin skerðing á lifrastarfsemi hefur áhrif á úthreinsun remimazólams (sjá kafla 5.2). Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh stig 5 og 6) eða miðlungsmikla (Child-Pugh stig 7 til 9) skerðingu á lifrastarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig 10 til 15; upplýsingar frá aðeins 3 einstaklingum í klínískum rannsóknum) geta klínísk áhrif verið meira áberandi og varað lengur en hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki er þörf á skammtaaðlögun en gæta skal vel að tímasetningu títrunarskammta og remimazólami þarf að títra varlega fram að verkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun remimazólams hjá börnum og unglingum 0 til < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aðrir sjúklingahópar

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun remimazólams hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerð innan höfuðkúpu eða sjúklingum sem eru með undirliggjandi vitræna sjúkdóma. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Remimazólami er til notkunar í bláæð. Remimazólami þarf að blanda og þynna fyrir notkun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf og um gjöf lyfsins með öðrum vökvum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum bensódíazepínunum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Óstöðugt vöðvaslensfár.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukaverkanir frá hjarta og öndunarfærum

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir frá hjarta og öndunarfærum við notkun remimazólams, þar með talið öndunarbælingu, hægslátt og lágþrýsting. Gjöf remimazólams getur tengst skammvinnri aukningu á hjartsláttartíðni (10-20 slög á mínútu) sem hefst allt frá 30 sekúndum eftir upphaf skömmtunar. Þessi hækkun á hjartsláttartíðni á sér stað samhliða lækkun á blóðþrýstingi og getur truflað QT-leiðréttingu á hjartsláttartíðni, sem veldur örlítilli lengingu á QTcF á fyrstu mínútunum eftir gjöf.

Veita þarf öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), sjúklingum með skerta öndunar- og/eða hjartastarfsemi og sjúklingum með lélegt almennt heilsufar sérstaka athygli (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun ópíóíða

Samhliða notkun remimazólams og ópíóíða getur haft í för með sér öndunarbælingu, dá og dauða. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem hafa notað ópíóíða til lengri tíma, ekki skal gera ráð fyrir að áhrifin séu minni vegna þessa (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun áfengis / lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið

Forðast skal samhliða notkun remimazolam og áfengis og/eða lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið. Forðast skal neyslu áfengis í 24 klst. fyrir gjöf remimazólams. Slík samhliða notkun getur aukið klínísk áhrif remimazólams, þ.m.t. mögulega öndunarbælingu (sjá kafla 4.5).

Langvarandi notkun lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið

Sjúklingar sem eru á langvarandi meðferð með benzódíazepíni (t.d. við svefnleysi eða kvíðaröskun) geta myndað þol gagnvart róandi/svæfandi áhrifum remimazólams. Því getur verið þörf á stærri uppsöfnuðum skammti af remimazólami til að ná fram æskilegri svæfingu. Svipuð áhrif má einnig sjá af öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið. Ráðlagt er að fylgja títrunaráætluninni í kafla 4.2 og auka skammtinn smám saman samkvæmt svörun sjúklingsins þar til æskilegri dýpt svæfingar er náð (sjá kafla 4.5).

Eftirlit

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn sérhæfðir í svæfingu mega gefa remimazólam, í umhverfi sem er fullbúið til eftirlits og stuðnings við öndunar- og hjartastarfsemi. Starfsmenn sem gefa lyfið þurfa að hafa fengið viðeigandi þjálfun í greiningu og meðhöndlun væntanlegra aukaverkana, þ.m.t. hjarta- og lungnaendurlífgun (sjá kafla 4.2). Læknirinn þarf einnig að þekkja hversu lengi sjúklingar eru yfirleitt að jafna sig eftir áhrif remimazólams og samhliða ópíóíða sem notaðir voru í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1) en það getur verið mismunandi á milli einstakra sjúklinga. Heilbrigðisstarfsmaðurinn skal fylgjast náið með sjúklingum þar til hann telur að sjúklingurinn hafi náð sér nægilega vel.

Minnisleysi

Remimazólam getur valdið framvirku minnisleysi. Minnisleysi, ef það er langvarandi, getur valdið vandamálum hjá göngudeildarsjúklingum sem áætlað er að útskrifist að lokinni aðgerð. Þegar sjúklingar hafa fengið remimazólam þarf læknirinn að meta þá og útskrifa þá eingöngu af sjúkrahúsi eða lækna stofu eftir að þeir hafa fengið viðeigandi ráðgjöf og stuðning.

Skert lifrarstarfsemi

Vegna minnkaðrar úthreinsunar geta áhrif lyfsins verið meiri og varað lengur hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Þessir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á öndunarbælingu (sjá kafla 4.8).

Vöðvaslensfár

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar remimazólám er gefið sjúklingi með vöðvaslensfár (sjá kafla 4.3).

Misnotkun og líkamleg fíkn

Remimazólám getur, valdið misnotkun og fíkn. Þetta þarf að hafa í huga við ávísun og gjöf remimazóláms, ef aukin hættu er á ofneyslu eða misnotkun.

Óráð

Óráð eftir aðgerð og tengd taugageðlæknisfræðileg atvik koma fyrir og er tilkynnt tíðni á bilinu 4 til 53,3% í ýmsum birtum rannsóknum á slævandi lyfjum og svæfingarlyfjum sem notuð eru við skurðaðgerðir eða til að innleiða dá á gjörgæslu. Áhættuþættir eru, en takmarkast ekki við, hár aldur, undirliggjandi vitrænir sjúkdómar, lengd og dýpt svæfingar eða slævingar, stærri skammtar af langvirkandi benzódíazepínnum, efnaskiptasjúkdómar svo sem sykursýki, saltaójafnvægi, súrefnisskortur, of hátt koldíoxíð í blóði, lágur blóðþrýstingur og sýkingar. Þó að ekki sé ljóst hvort remimazólám sjálft valdi eða eigi þátt í hættunni á óráði eftir svæfingu skal gefa minnsta virkan skammt. Ef óráð kemur fyrir eftir svæfingu, skal veita viðeigandi meðferð við öllum áhættuþáttum sem hægt er að vinna gegn, auk meðferðar við sjálfu óráðinu. Ekki skal útskrifa sjúklinga áður en þeir hafa náð fullri vitsmunastarfsemi, vegna mögulegrar hættu á slysum.

Þverstæðukennd viðbrögð

Tilkynnt hefur verið um að þverstæðukennd viðbrögð svo sem æsing, ósjálfráðar hreyfingar (þar með talið krampaflog og vöðvaskjálfti), ofvirkni, óvild, bræði, árásargirni, ákefð og árásarhegðun hafi komið fyrir af benzódíazepínnum. Líklegra er að þessi viðbrögð komi fyrir hjá eldri sjúklingum, af stórum skömmtum og/eða þegar inndælingin er gefin hratt.

Langvarandi áhrif lyfs

Langvarandi áhrif remimazóláms (slæving, tími fram að áttun) sást eftir aðgerð hjá sumum sjúklingum eftir að gjöf remimazóláms var hætt. Þetta kom oftast fyrir hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), þeim sem eru með ASA III-IV og þeim sem fá stærri skammta af remimazólámi á síðustu klukkustund svæfingar (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 198 mg af dextran 40 í hverju 50 mg hettuglasi. Dextrón geta valdið bráðaofnæmi/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum hjá sumum sjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Remimazólám er umbrotið af CES, tegund 1A. Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum. Yfirlit yfir *in vitro* upplýsingar er að finna í kafla 5.2.

Lyfhrifamilliverkanir

Aukin róandi áhrif með lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið og ópíóíðum

Líklegt er að samhliða gjöf remimazólams með ópíóíðum og lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, þar með talið áfengi, leiði til aukinna róandi áhrifa og hjarta- og öndunarbælingar. Sem dæmi má nefna ópíatafleiður (notaðar sem verkjalyf, hóstastillandi lyf eða uppbótarmeðferð), geðrofslyf, önnur bensódíazepín (notuð sem kvíðastillandi lyf eða svefnlyf), barbitúröt, própófól, ketamín, etómídat, róandi þunglyndislyf, H1-andhistamín sem ekki eru nýleg og blóðþrýstingslækkandi lyf með miðlæga verkun.

Samhliða notkun remimazólams og ópíóíða getur haft í för með sér mikil róandi áhrif og öndunarbælingu. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til öndunarbælingar og róandi áhrifa/svæfingar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Forðast skal neyslu áfengis í 24 klst. fyrir gjöf remimazólams þar sem það getur aukið róandi áhrif remimazólams verulega (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun remimazólams á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Byfavo á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort remimazólam og aðalumbrotsefni þess (CNS7054) skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að remimazólam og CNS7054 skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti, því ber að forðast gjöf remimazólams meðan á brjóstagjöf stendur. Ef gjöf remimazólams er nauðsynleg er ráðlagt að hætta brjóstagjöf í 24 klst. eftir að gjöf lyfsins var hætt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif remimazólams á frjósemi. Í dýrarannsóknunum komu engin áhrif fram á þörun eða frjósemi við meðferð með remimazólami (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Remimazólam hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Fyrir gjöf remimazólams skal vara sjúklinginn við því að aka eða stjórna vélum fyrr en áhrif lyfsins hafa gengið til baka að fullu. Læknir þarf að ákveða hvenær sjúklingurinn má fara heim eða hefja á ný framkvæmd hefðbundinna athafna. Mælt er með því að sjúklingur fái viðeigandi ráðleggingar og stuðning þegar hann fer heim eftir útskrift (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fá remimazólam í bláæð til svæfingar eru lágþrýstingur (51%), ógleði (22,1%), uppköst (15,2%) og hægsláttur (12,8%). Gera þarf varúðarráðstafanir til að hafa stjórn á lágþrýstingi og hægslætti þegar lyfið er notað (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast gjöf remimazólams í bláæð og komu fram í klínískum samanburðarrannsóknnum á svæfingu eru sýndar í töflu 1 hér fyrir neðan, samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkun er sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Tafla yfir aukaverkanir

Ónæmiskerfi Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbragð
Geðræn vandamál Algengar	Æsingur
Taugakerfi Algengar	Höfuðverkur Sundl
Hjarta Mjög algengar	Hægsláttur ^{1*}
Æðar Mjög algengar	Lágþrýstingur ^{2*}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar Sjaldgæfar	Öndunarbæling ^{3*} Hiksti
Meltingarfæri Mjög algengar Mjög algengar Sjaldgæfar	Ógleði Uppköst Tunga lokar öndunarvegi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar Algengar Sjaldgæfar	Kuldahrollur Langvarandi áhrif lyfs ^{4*} Ofkæling

¹ Hægsláttur nær yfir eftirfarandi greind tilvik: hægsláttur, skútahægsláttur og lækkun á hjartsláttartíðni.

² Lágþrýstingur nær yfir eftirfarandi greind tilvik: lágþrýsting, lágþrýsting í aðgerð, lágþrýsting eftir aðgerð, lækkaðan blóðþrýsting, lækkaðan meðalþrýsting í slagæðum, réttstöðuprýstingsfall og réttstöðuóþol.

³ Öndunarbæling nær yfir eftirfarandi greind tilvik: súrefnisskortur, minnkuð öndunartíðni, mæði, minnkuð súrefnismettun, vanöndun, öndunarbæling og öndunartuflun.

⁴ Langvarandi áhrif lyfs ná yfir eftirfarandi greind tilvik: seinkaðan afturbata eftir svæfingu, svefnhöfði og langvarandi meðferðaráhrif lyfs.

* Sjá lýsingu á völdum aukaverknum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanirnar lágþrýstingur, öndunarbæling og hægsláttur sem tilkynnt var um tákna læknisfræðileg hugtök sem ná yfir hóp tilvika (sjá neðanmálsgrein 1 - 3 undir töflu 1), tíðni tilvika sem a.m.k. 1% sjúklinga sem fengu remimazólam tilkynntu um er skráð hér fyrir neðan í töflu 2 samkvæmt alvarleika:

Tafla 2: Valdar aukaverkanir

Aukaverkun Hugtak yfir tilkynnt tilvik	Væg	Miðlungsmikil	Veruleg
Hægsláttur			
Hægsláttur	6,1%	3,7%	0,3%
Minnkuð hjartsláttartíðni	1,2%	0,6%	0%
Lágþrýstingur			
Lækkaður blóðþrýstingur	18%	2,1%	0%
Lágþrýstingur	14,8%	9,7%	0,6%

Meðalþrýstingur í slagæðum	3%	0,1%	0%
Lágþrýstingur í aðgerð	2,5%	0,6%	0%
Öndunarbæling			
Minnkuð súrefnismettun	3,7%	0,7%	0,3%
Súrefnisskortur	3%	0,3%	0%

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir og/eða sjúklingar með ASA-PS III-IV

Hjarta- og öndunartilvik

Í samanburðarrannsóknum á svæfingu höfðu sjúklingar ≥ 65 ára hærri tíðni tilvika sem flokkuðust undir hugtökin lágþrýstingur (64,2% samanborið við 35,4%), öndunarbæling (11,6% samanborið við 5,8%) og hægsláttur (19% samanborið við 4,5%) heldur en sjúklingar yngri en 65 ára. Sjúklingar með ASA-PS III-IV sýndu einnig hærri tíðni lágþrýstings (70,2% samanborið við 32,6%), öndunarbælingar (15,7% samanborið við 2,4%) og hægsláttar (18,1% samanborið við 6,9%) en sjúklingar með ASA-PS I-II (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Langvarandi slæving

Í klínískum samanburðarrannsóknum á svæfingu var tíðni aukaverkana, sem flokkast undir hugtakið langvarandi áhrif lyfs, hærri hjá sjúklingum ≥ 65 ára (11% samanborið við 2,3%) en hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Tíðni langvarandi áhrifa lyfs var líka hærri hjá sjúklingum með ASA-PS III-IV (12,7% samanborið við 1,2%) en hjá sjúklingum með ASA-PS I-II (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Tilkynnt var um öndunarbælingu (súrefnisskort/minnkaða súrefnismettun) hjá 2 af 8 einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og 1 af 3 einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi sem voru skráðir í sérstaka klíniska rannsókn þar sem notkun remimazólams var metin í tengslum við skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Gert er ráð fyrir að einkenni ofskömmtnunar remimazólams séu framlenging á lyfjafræðilegum áhrifum þess og eitt eða fleiri af eftirfarandi einkennum geti komið fram: lágþrýstingur, hægsláttur og öndunarbæling.

Meðhöndlun ofskömmtnunar

Fylgjast skal með lífsmörkum sjúklingsins og veita stuðningsmeðferð samkvæmt klínísku ástandi sjúklingsins, þar með talið að tryggja opinn öndunarveg, tryggja fullnægjandi loftskipti og koma á fullnægjandi aðgangi að bláæð. Sér í lagi gætu sjúklingar þurft á einkennameðferð að halda vegna áhrifa á hjarta og öndun eða áhrifa á miðtaugakerfi.

Nota má flúmazeníl, sértækan bensódíazepín-blokka, til að umsnúa róandi áhrifum bensódíazepína að fullu eða að hluta til og má nota í aðstæðum þar sem um er að ræða staðfesta eða grunaða ofskömmtnun remimazólams.

Flúmazeníl er ætlað til viðbótar við, en kemur ekki í staðinn fyrir, hefðbundna meðferð við ofskömmtnun benzódíazepíns. Flúmazeníl mun aðeins umsnúa áhrifum bensódíazepíns en mun ekki umsnúa áhrifum lyfja sem notuð eru samhliða, t.d. ópíóíða.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá meðferð með flúmazeníli með tilliti til endurkomu róandi áhrifa, öndunarbælingar og annarra áhrifa bensódíazepína sem enn gætu verið til staðar í hæfilegan tíma eftir meðferð. Þar sem helmingunartími brotthvarfs flúmazeníls er u.þ.b. sá sami og remimazólams er hættan á endurkomnum róandi áhrifum eftir gjöf flúmazeníls lítil.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psycholeptics), svefnlyf og slævandi lyf, ATC-flokkur: N05CD14.

Verkunarháttur

Remimazólam er bensódíazepínlyf með afar skammvinna slævandi/svæfandi verkun. Áhrif remimazólams á miðtaugakerfið eru háð skammtinum sem gefinn er í bláæð og öðrum lyfjum sem kunna að vera notuð samhliða. Remimazólam binst setum benzódíazepíns á gamma-amínó-smjörksýru af gerð A [$GABA_A$] með mikilli sækni en karboxýlsýru-umbrotsefni þess (CNS7054) hefur u.þ.b. 300 sinnum minni sækni í þessa viðtaka. Remimazólam sýnir ekki skýra sértækni á milli undirtegunda $GABA_A$ viðtakans.

Lyfhrif

Helstu lyfhrif remimazólams eru róandi áhrif og svæfing.

Róandi áhrif nást við staka skammta sem eru 0,05 til 0,075 mg/kg hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum og koma fram 1 til 2 mínútum eftir gjöf. Innleiðsla vægra eða miðlungsmikilla róandi áhrifa tengist plasmabéttni sem er u.þ.b. 0,2 µg/ml. Meðvitundarleysi sést við skammta sem eru 0,1 mg/kg (aldraðir) eða 0,2 mg/kg (heilbrigðir ungir fullorðnir einstaklingar) og tengist plasmabéttni sem er u.þ.b. 0,65 µg/ml. Meðan svæfingu er viðhaldið er plasmabéttni remimazólams yfirleitt á bilinu 1 µg/ml þegar remifentanil var gefið samtímis. Tími fram að fullri vöknun var 10 mínútur fyrir 0,075 mg/kg af remimazólami.

Remimazólam getur valdið framvirku minnisleysi eftir gjöf, sem kemur í veg fyrir að sjúklingar muni eftir atburðum sem áttu sér stað meðan á aðgerðinni stóð.

Verkun og öryggi

Verkun remimazólams var byggð á tveimur lykilrannsóknunum, CNS7056-022 og ONO-2745-05, sem gerðar voru hjá fullorðnum sjúklingum (á aldrinum 20 til 91 árs) með ASA-PS I-IV sem gengust undir ýmsar valbundnar skurðaðgerðir. Gagnagrunnurinn fyrir remimazólam fól einnig í sér klínískar samanburðarrannsóknir með própópólí við hjartaskurðaðgerðir (CNS7056-010 og CNS7056-011).

ONO-2745-05: Þetta var fjölsetra, slembiröðuð rannsókn á remimazólami, á stigi IIb/III, sem gerð var á samhliða hópum, með samanburði við própópólí hjá skurðsjúklingum sem flokkaðir voru í ASA flokk I eða II sem gengust undir svæfingu í Japan. Gefinn var 6 (n=158) eða 12 mg/kg/klst. skammtur (n=156) af remimazólami með samfelldu innrennsli í bláæð þar til meðvitundarleysi var náð. Eftir að meðvitundarleysi var náð var gefið 1 mg/kg/klst. með samfelldu innrennsli í bláæð og eftir það var innrennslis hraðinn aðlagður eftir því sem við átti (leyfilegur hámarksskammtur, 2 mg/kg/klst.) en það var byggt á eftirliti með almennu ástandi einstakra þátttakenda þar til skurðaðgerð lauk.

CNS7056-022: Þetta var evrópsk rannsókn sem gerð var til að staðfesta að verkun væri ekki síðri og að stöðugleiki blóðrásar væri meiri, af remimazólami samanborið við própópólí, til innleiðingar og viðhalds svæfingar meðan á valbundnum skurðaðgerðum stóð hjá sjúklingum sem flokkaðir voru í ASA flokk III eða IV. Sjúklingum var slembiraðað í remimazólam (n=270) eða própópólí (n=95) arminn. Gefinn var 6 mg/mín. skammtur af remimazólami í 3 mín., sem fylgt var eftir með 2,5 mg/mín. í 7 mín. og 1,5 mg/mín. í 10 mín. til viðbótar. Eftir það var svæfingu viðhaldið með

innrennslisshraðanum 1 mg/mín. sem var aðlagður á bilinu 0,7-2,5 mg/mín., en það var byggt á eftirliti með almennu ástandi einstakra þátttakenda þar til skurðaðgerð lauk.

Aðalendapunkturarnir í klínísku lykilrannsóknunum voru skilgreindir sem:

- Prósentuhlutfall viðhaldstíma svæfingar samkvæmt Narcotrend stuðli (Narcotrend index, NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Virk hæfni til svæfingar samkvæmt mati á 3 breytum: „vöknun meðan á aðgerð stendur eða minning“, „þörf fyrir úrlausnarsvæfingu (rescue sedation) með öðrum svæfingarlyfjum“ og „líkamshreyfingar.“ (ONO-2745-05).

Aðalendapunktinum var náð í báðum klínísku rannsóknunum (sjá töflu 3). Remimazólám var ekki síðra en própófól, í öllum skömmtum.

Tafla 3: Aðalendapunktur í klínískum lykilrannsóknum

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Hæfni til svæfingar	-	-	100%	100%	100%
Meðaltími skv. Narcotrend stuðli ≤ 60	95%	99%	-	-	-

Innleiðingarskammtur 6 mg/mín. (1), 6 mg/kg/klst. (2) eða 12 mg/kg/klst. (3); RMZ; remimazolam, PROP: própófól

Í CNS7056-022, var stöðugleiki blóðrásar, metinn sem raunverulegur eða hlutfallslegur lágþrýstingur ásamt notkun æðþrengjandi lyfja, lykilaukaendapunktur. Þetta var metið á tímabilinu áður en skurðaðgerð hófst og er tekið saman í töflu 4. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með remimazólami voru tilvik meðalslagæðaprýstings (mean arterial pressure, MAP) sem var minni en 65 mmHg í 1 mín. og færri tilvik gjafar æðþrengjandi lyfja.

Tafla 4: Aukaendapunktur í 3. stigs klínísku rannsókninni CNS7056-022

Aukaendapunktur	Remimazólám N = 270	Própófól N = 95
MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg í 1 mínútu, frá upphafi IMP þar til 15 mínútum eftir fyrsta skurð í húð, fjöldi tilvika Meðaltal $\pm$ staðalfrávik CI 95% Miðgildi (lág., hám.) Mismunur meðaltals minnstu fervika á milli meðferða (95% CI)	6,62 $\pm$ 6,604 (5,83 til 7,41) 5 (2, 10)	8,55 $\pm$ 8,944 (6,75 til 10,4) 6 (3, 11)
Noradrenalinnotkun Stakir skammtar, innrennsli eða samfelld innrennsli af noradrenalin í 2 mínútur, fjöldi tilvika Meðaltal $\pm$ staðalfrávik CI 95% Miðgildi (lág., hám.) Mismunur meðaltals minnstu fervika á milli meðferða (95% CI)	14,06 $\pm$ 13,540 (12,4 til 15,7) 12 (0, 63)	19,86 $\pm$ 14,560 (16,9 til 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg OG/EÐA noradrenalinnotkun Fjöldi tilvika Meðaltal $\pm$ staðalfrávik CI 95%	20,68 $\pm$ 16,444 (18,7 til 22,6)	28,41 $\pm$ 17,468 (24,9 til 31,9)

Miðgildi (lág., há.)	21 (0, 68)	30 (0, 75)
Mismunur meðaltals minnstu fervika á milli meðferða (95% CI)	7,7301 (3,8090 – 11,651)	

IMP = rannsóknarlyf (investigational medicinal product); MAP = meðalþrýstingur í slagæðum (mean arterial pressure)

Upphaf verkunar og afturbati eftir gjöf remimazólams einkenndust af aukaendaspunktunum tímanum fram að atburðinum sem voru metnir í klínísku lykilrannsóknunum. Í hverri rannsókn fyrir sig voru endapunkturarnir, tími fram að afturbata, örlítið lengri hjá remimazólam hópnum en í própófól hópnum (tafla 5).

Tafla 5: Endapunktar innleiðingar og afturbata í 3. stigs klínískum rannsóknum

Miðgildi tíma	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Endapunktar innleiðingar					
- Tími fram að meðvitundarleysi	2,5 mín.	3 mín.	100,5 sek.	87,5 sek.	80 sek.
Sjúklingar (n)	268	95	150	150	75
95% CI	2,5 – 2,8 mín.	3,0 – 3,2 mín.	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 mín.	2,5; 3,7 mín.	NA	NA	NA
Lág., há.	NA	NA	24; 165 sek.	30; 170 sek.	17; 280 sek.
Endapunktar afturbata					
Tími fram að því að gjöf IMP ⁵ er hætt					
- Barkapípa fjarlægð	12 mín.	11 mín.	15,5 mín.	18 mín.	12 mín.
Sjúklingar (n)	263	95	150	150	75
95% CI	11 – 13 mín.	10 – 12 mín.	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 mín.	8; 15 mín.	NA	NA	NA
Lág., há.	NA	NA	3; 104 mín.	2; 58 mín.	3; 42 mín.
- Vöknun [#]	15 mín.	12 mín.	12 mín.	12 mín.	10 mín.
Sjúklingar (n)	257	95	150	150	75
95% CI	13 – 17 mín.	10 – 13 mín.	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 mín.	8; 16 mín.	NA	NA	NA
Lág., há.	NA	NA	1; 87 mín.	0; 50 mín.	0; 24 mín.
- Áttun ^{##}	54 mín.	30 mín.	21 mín.	21 mín.	14 mín.
Sjúklingar (n)	262	95	149	149	75
95% CI	47 – 61 mín.	27 – 33 mín.	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 mín.	22; 48 mín.	NA	NA	NA
Lág., há.	NA	NA	3; 106 mín.	2; 125 mín.	4; 86 mín.
- Aðlagð Aldrete skor ≥9	53 mín.	37 mín.			
Sjúklingar (n)	260	94			
95% CI	44 – 58 mín.	28 – 45 mín.	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 mín.	21; 88 mín.			
... Lág., há.	NA	NA			
- Útskrift af skurðstofu			25 mín.	25 mín.	16 mín.
Sjúklingar (n)			150	150	75
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA

Miðgildi tíma	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Lágm.; hámm.			4; 144 mín.	5; 125 mín.	5; 87 mín.

Innleiðingarskammtar af remimazólami (1) 6 mg/mín., (2) 6 mg/kg/klst. eða (3) 12 mg/kg/klst., (4) própópól skammtur jafnvirkur remimazólami

ONO-2745-05: augu opnuð; CNS7056-022: svörun við munnlegri beiðni (MOAA/S_≥4)

ONO-2745-05: fæðingardagur gefinn upp; CNS7056-022: áttun m.t.t. staðar, tíma, aðstæðna og einstaklings

§ Rannsóknarlyf

Verkun og öryggi

Tíðni aukaverkana sem komu fram við meðferð í rannsóknunum með samanburði við própópól var 90,7% hjá hópnum sem fengu lítinn innleiðingarskammt af remimazólami, 83,7% hjá hópnum sem fengu stóran innleiðingarskammt af remimazólami og 92,5% hjá hópnum sem fengu própópól. Sérstaklega var tíðni aukaverkana á blóðrásina lægri hjá hópnum sem fengu remimazólami samanborið við hópana sem fengu própópól (tafla 6).

Tafla 6: Fjöldi sjúklinga með aukaverkunina óstöðuga blóðrás í klínískum samanburðarrannsóknum með própópóli

Heildarfjöldi sjúklinga	remimazólami N=671	própópól N=226
Fjöldi sjúklinga með aukaverkun Lágþrýstingur n (n/N%) [95%CI]	344 (51,3%) [47,5-55,0]	150 (66,4%) [59,0-72,2]
Hægsláttur n (n/N%) [95%CI]	96 (14,3%) [11,9-17,2]	50 (22,1%) [17,2-28,0]

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Byfavo hjá einum eða fleiri undirhópum barna til svæfingar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Remimazólami er gefið í bláæð.

Dreifing

Meðalhelmingunartími dreifingar remimazólams ($t_{1/2\alpha}$) er 0,5 til 2 mín. Dreifingarrúmmál (V_d) þess er 0,9 l/kg. Remimazólami og aðalumbrotsefni þess (CNS7054) sýna miðlungsmikla (~ 90%) bindingu við plasmaprótein, aðallega albúmín.

Umbrot

Remimazólami er esterlyf sem er umbreytt hratt í lyfjafræðilega óvirka karboxýlsýruumbrotsefnið (CNS7054) af CES-1, sem einkum er staðsett í lifur.

Helsta umbrotsleið remimazólams er með umbreytingu í CNS7054, sem síðan er umbrotið að litlu leyti áfram með hýdroxýltengingu og glúkúróneringu. Umbroti yfir í CNS7054 er miðlað af karboxýlesterösum í lifur (aðallega af gerð 1A), án mikilvægs framlags cytókróm P450 ensíma.

In vitro rannsóknir hafa ekki sýnt fram á að remimazólami eða CNS7054 hamli cytókróm P450 ísóensímum CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 eða CYP2C8. Engin ræsing er á helstu ræsanlegu P450 ísóensímum 1A2, 2B6 og 3A4 hjá mönnum. *In vitro* rannsóknir sýndu engin klínískt mikilvæg áhrif CES-hemla og -hvarfefna á umbrot remimazólams. Remimazólami var ekki mikilvægt hvarfefni fyrir ýmsar lyfjaferjur hjá mönnum (OATP1B1, OATP1B3, BCRP og MDR1 (= P-glýkóprótein)). Það sama á við um CNS7054, prófað fyrir MRP2-4. Hins vegar reyndist

CNS7054 vera hvarfefni fyrir MDR1 og BCRP. Engin eða engin mikilvæg hömlun á lyfjaferjur hjá mönnum, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP eða MDR1 kom fram með remimazólami eða CNS7054.

Brotthvarf

Remimazólami hefur meðalhelmingunartíma brotthvarfs ($t_{1/2\beta}$) sem nemur 7 til 11 mínútum. Hermdur helmingunartími eftir að 4 klst. innrennsli er hætt er $6,6 \pm 2,4$ mínútur. Úthreinsun er mikil (68 ± 12 l/klst.) og tengist ekki líkamsþyngd. Hjá heilbrigðum einstaklingum skilst a.m.k. 80% af skammti remimazólams út í þvagi sem CNS7054 innan 24 klukkustunda. Aðeins leifar ($< 0,1\%$) af óbreyttu remimazólami greinast í þvagi.

Línulegt samband

Skammtur remimazólams samanborið við hámarksþéttni remimazólams í plasma (C_{max}) og heildarútsetningu ($AUC_{0-\infty}$) benti til sambands sem var í réttu hlutfalli við skammta hjá sjálfboðaliðum á skammtabilinu 0,01-0,5 mg/kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf remimazólams (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf remimazólams breyttust ekki hjá sjúklingum með allt frá vægum nýrnasjúkdómi að nýrnasjúkdómi á lokastigi sem ekki krafðist skilunar (þ.m.t. sjúklingum með $GFR < 15$ ml/mín.) (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Veruleg skerðing á lifrastarfsemi olli minni úthreinsun og þar af leiðandi voru róandi áhrifin lengur að ganga til baka (sjá kafla 4.2 og 4.8).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni.

Eftirfarandi aukaverkanir komu ekki fyrir í klínískum rannsóknum en komu í ljós hjá dýrum sem fengu innrennsli með skömmtunarlausn með svipaðri þéttni og þeirra sem notaðar voru í klínísku starfi: vefjaskemmdir í æðaveggnum af völdum stungunnar geta orðið verri ef þéttni remimazólams er hærri en 1 til 2 mg/ml (innrennsli) eða hærri en 5 mg/ml við gjöf á stökum skammti.

Æxlun og þroski

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með þolanlegum hámarksskammti leiddu ekki í ljós áhrif á frjósemi karla eða kvenna eða á færíbreytur fyrir æxlun. Í rannsóknum á eiturverkunum á fósturvísu hjá rottum og kaninum jafnvel við hæstu skammta, sem sýndu eiturverkanir á móður, urðu lágmarkseiturverkanir á fósturvísu (minnkuð fósturþyngd og lítillega aukin tíðni snemmbúins og algjörs uppsogs). Remimazólami og aðalumbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk hjá rottum, kaninum og kindum. Óvirka aðalumbrotsefnið CNS7054 greindist í plasma hjá kanínuungum á spena. Hjá lömbum á spena leiddi gjöf mjólkur sem remimazólami hafði verið blandað í til hverfandi frásogs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dextran 40 fyrir stungulyf
Laktósaeinhýdrat
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ósamrýmanleiki á milli Byfavo og þeirra lausna sem gefnar eru samhliða lyfinu getur leitt til botnfalls/gruggs sem getur valdið lokun á æðaaðgangsstöðum. Byfavo er ósamrýmanlegt við Ringer-laktatlausn (einnig þekkt sem samsett natríumlaktat lausn eða Hartmanns lausn), asetat Ringer lausn, og bíkARBónat Ringer-innrennslislausn og aðrar basískar lausnir þar sem uppleysanleiki vörunnar er lágur við pH 4 eða hærri.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf eða gefa samhliða öðrum lyfjum í gegnum sömu innrennslisslönguna en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofin hettuglös

4 ár

Stöðugleiki við notkun eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir við 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við rof á umbúðum/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun, skal lyfið notað strax. Ef það er ekki gert, er geymslutími og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið hettuglös in í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð 1 með tappa (brómóbútýlgúmmí) og innsigli (ál) með grænu smelluloki úr pólýprópýleni.

Pakkningastærð: pakkning með 10 hettuglösum

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Hvert hettuglas er eingöngu einnota.

Blöndun og þynning lyfsins skal fara fram við smitgátaraðstæður. Eftir að hettuglasið hefur verið opnað þarf að öllu jöfnu að nota innihaldið strax (kafla 6.3).

Leiðbeiningar um blöndun

Byfavo skal blanda með því að bæta við 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og hvirfla varlega þar til duftið er fullkomlega uppleyst. Blandað Byfavo er tært og litlaust eða ljósgult. Farga skal lausninni ef vart verður við sýnilegar agnir eða litabreytingar.

Leiðbeiningar um þynningu

Fyrir lyfjagjöf verður að þynna lausnina. Draga skal viðeigandi rúmmál af remimazólami lausn úr hettuglasinu/hettuglösunum og bæta því í sprautu eða innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til þess að ná lokastyrk sem er 1-2 mg/ml af remimazólami (tafla 7).

Tafla 7: Leiðbeiningar um þynningu

Blönduð lausn	Lokastyrkur 2 mg/ml	Lokastyrkur 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg blönduð með 10 ml)	Þynnið 10 ml af blandaðri lausn með 15 ml af natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn	Þynnið 10 ml af blandaðri lausn með 40 ml af natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn

Sjá leiðbeiningar um blöndun í kafla 4.2.

Gjöf með öðrum vökvum

Þegar Byfavo er blandað og þynnt fyrir notkun með natríumklóríði (0,9%) eins og lýst er hér að ofan hefur verið sýnt fram á samrýmanleika við:

Glúkósa 5% w/v innrennsli í bláæð,

Glúkósa 20% w/v innrennslislyf, lausn,

Natríumklóríð 0,45% w/v og glúkósa 5% w/v innrennslislyf, lausn,

Natríumklóríð 0,9% w/v innrennsli í bláæð,

Ringers lausn (natríumklóríð 8,6 g/l, kalíumklóríð 0,3 g/l, kalsíumklóríð tvíhýdrat 0,33 g/l)

Ekki má blanda þessu lyfi saman við eða gefa samtímis, um sömu innrennslisslöngu, öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í þessum kafla.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland
Sími: +800 4453 4453
netfang: info@paion.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1505/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis, samstillt alþjóðlegum fæðingardegi.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Byfavo 20 mg stungulyfsstofn, lausn
remimazólam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur remimazólam besýlat sem jafngildir 20 mg af remimazólami.
Styrkur eftir blöndun: 2,5 mg/ml

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Dextran 40 fyrir stungulyf, laktósaeinhýdrat, saltsýra og natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol blandaða lyfsins: sjá fylgiseðil

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglösinn í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1505/001 þakkning með 10 hettuglösum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

12 ml hettuglas úr gleri

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Byfavo 20 mg stungulyfsstofn, lausn
remimazólam
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Eftir blöndun: 2,5 mg/ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Byfavo 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn
remimazólam

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur remimazólam besýlat sem jafngildir 50 mg af remimazólami.
Styrkur eftir blöndun (5 mg/ml)
Styrkur eftir þynningu: 1 eða 2 mg/ml

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Dextran 40 fyrir stungulyf, laktósaeinhýdrat, saltsýra og natríumhýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Geymsluþol blandaða lyfsins: sjá fylgiseðil

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið hettuglösinn í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1505/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

12 ml hettuglas úr gleri

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Byfavo 50 mg þykkisstofn
remimazólam
i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Byfavo 20 mg stungulyfsstofn, lausn remimazólam

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Byfavo og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Byfavo
3. Hvernig Byfavo er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Byfavo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Byfavo og við hverju það er notað

Byfavo er lyf sem inniheldur virka innihaldsefnið remimazólam. Remimazólam tilheyrir hópi lyfja sem kallast benzodíazepín.

Byfavo er róandi lyf sem gefið er fyrir rannsókn eða aðgerð til að fá þig til að slaka á og finna fyrir syfju (róandi áhrifum).

2. Áður en þér er gefið Byfavo

Ekki má gefa þér Byfavo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir remimazólami eða öðrum bensodíazepínnum (svo sem midazólami) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með óstöðuga tegund sjúkdóms sem kallast vöðvaslensfár (slappleiki í vöðvum) þar sem brjóstvöðvarnir sem hjálpa þér við að anda verða slappir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Byfavo er notað ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm eða kvilla og sérstaklega ef:

- þú ert með mjög lágan eða mjög háan blóðþrýsting eða hefur tilhneigingu til að falla í yfirlið
- þú ert með hjartasjúkdóma, sérstaklega ef þú ert með mjög hæg og/eða óreglulegan hjartslátt (hjartsláttaróreglu)
- þú ert með einhver öndunarvandamál, þ.m.t. mæði
- þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm.
- þú ert með sjúkdóm sem kallast vöðvaslensfár þar sem vöðvarnir eru slappir
- þú notar ávana- og fíkniefni reglulega í frístundum eða ef þú hefur einhvern tíma átt við ávana- eða fíkniefnavanda að stríða.

Byfavo getur valdið skammvinnu minnistapi. Læknirinn mun meta þig áður en þú ferð af sjúkrahúsinu eða læknastöðinni og veita þér nauðsynlegar ráðleggingar.

Börn og unglingar

Byfavo er ekki ætlað sjúklingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið prófað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Byfavo

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- ópíóíða (þ.m.t. verkjalyf eins og morfín, fentanýl og kódeín, eða ákveðin hóstalyf eða lyf sem eru notuð sem uppbótarmeðferð við lyfjafíkn)
- geðrofslyf (lyf til að meðhöndla ákveðna geðsjúkdóma)
- kvíðastillandi lyf (róandi lyf eða lyf sem minnka kvíða)
- lyf sem hjálpa þér við að sofa eða hafa róandi áhrif (t.d. temazepam eða diazepam)
- þunglyndislyf
- ákveðin antihístamín (lyf til að meðhöndla ofnæmi)
- ákveðin háþrýstingslyf

Mikilvægt er að þú látir lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, þar sem notkun á fleiri en einu lyfi á sama tíma getur breytt áhrifum viðkomandi lyfja.

Notkun Byfavo með áfengi

Áfengi getur breytt áhrifum Byfavo. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita:

- hversu mikið áfengi þú drekkur reglulega eða ef þú hefur átt í erfiðleikum með áfengisneyslu.

Þú mátt ekki drekka áfengi í 24 klst. áður en þér er gefið Byfavo.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú átt ekki að nota Byfavo ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ekki hafa barnið á brjósti í 24 klst. eftir að þér hefur verið gefið lyfið.

Akstur og notkun véla

Byfavo veldur syfju, gleymsku og hefur áhrif á einbeitingarhæfni. Þrátt fyrir að þessi áhrif minnki hratt, máttu ekki aka og stjórna vélum fyrr en þessi áhrif hafa gengið til baka að fullu. Leitaðu ráða hjá læknum um hvenær þú megir keyra eða stjórna vélum á ný.

Byfavo inniheldur dextran 40 fyrir stungulyf

Þetta lyf inniheldur 79,13 mg af dextran 40 fyrir stungulyf í hverju hettuglasi. Dextrans getur í mjög sjaldgæfum tilfellum valdið ofnæmisviðbrögðum. Ef þú átt í öndunarerfiðleikum eða bólgnar eða finnst vera að líða yfir þig, skaltu tafarlaust leita læknishjálpar.

3. Hvernig Byfavo er gefið

Læknirinn ákveður rétta skammtinn fyrir þig.

Fylgst verður með öndun, hjartslætti og blóðþrýstingi meðan á aðgerð stendur og læknirinn aðlagar skammtinn ef þörf krefur.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér Byfavo með inndælingu í bláæð (blóðrásina) fyrir og meðan á rannsókninni eða aðgerðinni stendur. Byfavo er blandað saman við sæft saltvatn til að mynda lausn áður en það er notað.

Að aðgerð lokinni

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun skoða þig skömmu eftir gjöf róandi lyfsins til að ganga úr skugga um að þér líði vel og að þú getir farið heim.

Ef þér er gefið of mikið af Byfavo

Ef þér er gefið of mikið af Byfavo gætir þú fundið fyrir eftirfarandi einkennum:

- þú gætir fundið fyrir sundli
- þú gætir fundið fyrir ringlun
- þú gætir fundið fyrir syfju
- sjónin gæti orðið óskýr eða þú gætir haft ósjálfráðar augnhreyfingar (dansandi augu)
- þú gætir fundið fyrir æsingi
- þú gætir fundið fyrir slappleika
- blóðþrýstingurinn gæti lækkað
- hjartslátturinn gæti orðið hægari
- öndunin gæti orðið hæg og grunn
- þú gætir misst meðvitund

Læknirinn veit hvernig á að meðhöndla þig.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (*geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Lágur blóðþrýstingur
- Óvenjulega hæg og grunn öndun (og lágt súrefnisgildi í blóðinu)

Algengar (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Höfuðverkur
- Sundl
- Hægur hjartsláttur
- Ógleði
- Uppköst

Sjaldgæfar (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*)

- Syfja
- Kuldatilfinning
- Kuldahrollur
- Hiksti

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Byfavo

Sérfræðingar á sjúkrahúsinu eða heilsugæslustöðinni bera ábyrgð á geymslu lyfsins.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleiki meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við 20 – 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við rof á umbúðum/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun, skal lyfið notað strax. Ef það er ekki gert er geymslutími og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans (sjá kafla 6.3 í samantekt á eiginleikum lyfs).

Ekki skal nota lyfið ef í því eru sýnilegar agnir eða litabreytingar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Byfavo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er remimazólami. Hvert hettuglas inniheldur remimazólami besýlat sem jafngildir 20 mg af remimazólami. Eftir blöndun inniheldur hver ml 2,5 mg af remimazólami.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Dextran 40 fyrir stungulyf
 - Laktósaeinhýdrat
 - Saltsýra
 - Natríumhýdroxíð

Sjá kafla 2, “Byfavo inniheldur dextran 40 fyrir stungulyf”.

Lýsing á útliti Byfavo og pakkningastærðir

Byfavo er hvítur eða beinhvítur stungulyfsstofn, lausn

Pakkningastærðir

Pakkning með 10 hettuglösum

Markaðsleyfishafi

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Framleiðandi

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien Viartis Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Byfavo 20 mg stungulyfsstofn, lausn

EINGÖNGU TIL NOTKUNAR Í BLÁÆÐ

Þarf að blanda fyrir notkun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn

Lesið samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) vandlega fyrir notkun.

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af notkun róandi lyfja mega gefa remimazólami. Sérstakur heilbrigðisstarfsmaður sem tekur ekki þátt í framkvæmd aðgerðarinnar og hefur það eina verkefni að fylgjast með sjúklingnum skal hafa eftirlit með sjúklingnum meðan á aðgerðinni stendur. Allir starfsmenn þurfa að hafa fengið þjálfun í greiningu og meðferð á hindrun í öndunarvegi, vanöndun og öndunarstöðvun, þ.m.t. viðhaldi öndunarvegar, stuðningsöndun og endurlífgun. Hafa þarf stöðugt eftirlit með öndunar- og hjartastarfsemi sjúklingsins. Lyf til endurlífgunar og viðeigandi búnaður m.t.t. aldurs og stærðar til að opna aftur öndunarveg og veita öndunarstuðning með belg/ventli/grímu til öndunarstuðnings þarf að vera til taks án tafar. Lyf sem snýr við áhrifum bensódíazepína (flúmazeníl, lyf sem vinnur gegn áhrifum remimazólams) verður að vera tiltækt til tafarlausrar notkunar.

Leiðbeiningar um blöndun

Athugið: Beita þarf strangri smitgátartækni við meðhöndlun, undirbúning og notkun Byfavo.

Til að blanda lyfið skal nota sæfða nál og 10 ml sæfða sprautu, fjarlægja hettuna af hettuglasinu, stinga nálinni í tappann á hettuglasinu með 90° horni og bæta við 8,2 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, með því að beina saltvatnsstraumnum að vegg hettuglassins. Þyrlið hettuglasinu varlega þar til innihaldið er að fullu uppleyst. Blandaða lausnin á að vera tær og litlaus eða ljósgul. Lokastyrkurinn í hettuglasinu er 2,5 mg/ml af remimazólami.

Skoða þarf blönduðu lausnina með tilliti til agna og litabreytinga áður en hún er gefin. Ef agnir eða litabreytingar eru til staðar skal farga lausninni.

Blandaða lausnin er eingöngu ætluð til einnar notkunar, farga þarf öllum ónotuðum skömmtum í samræmi við gildandi reglur.

Ósamrýmanleiki

Byfavo er ósamrýmanlegt við Ringer laktat lausn (einnig þekkt sem samsett natríumlaktat lausn eða Hartmanns lausn), asetat Ringer lausn, og bíkARBónat Ringer-innrennslislausn.

Eftir blöndun má ekki blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru hér fyrir neðan.

Samrýmanleiki

Sýnt hefur verið fram á að blandað Byfavo er samrýmanlegt við eftirfarandi vökva til gjafar í bláæð þegar það er gefið í gegnum sömu bláæðaslöngu:

- Glúkósa (5%) stungulyf, lausn
- Glúkósa (20%) stungulyf, lausn
- Glúkósa (5%) - natríumklóríð (0,45%) stungulyf, lausn
- Ringers lausn
- Natríumklóríð (0,9%) stungulyf, lausn

Samrýmanleiki við aðra vökva til gjafar í bláæð hefur ekki verið metinn.

Geymsluþol

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við rof á umbúðum/blöndun/pynningu útiloki hættu á örverumengun, skal lyfið notað strax. Ef það er ekki gert, er geymslutími og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglösín í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Byfavo 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn remimazólam

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Byfavo og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Byfavo
3. Hvernig Byfavo er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Byfavo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Byfavo og við hverju það er notað

Byfavo er lyf sem inniheldur virka innihaldsefnið remimazólam. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast benzodíazepín. Byfavo er gefið til að kalla fram meðvitundarleysi (svefn) meðan á aðgerð stendur.

2. Áður en þér er gefið Byfavo

Ekki má gefa þér Byfavo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir remimazólami eða öðrum bensodíazepínnum (svo sem midazólami) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með óstöðuga tegund sjúkdóms sem kallast vöðvaslensfár (slappleiki í vöðvum) þar sem brjóstvöðvarnir sem hjálpa þér við að anda verða slappir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Byfavo er notað ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm eða kvilla og sérstaklega ef:

- þú ert með mjög lágan eða mjög háan blóðþrýsting eða hefur tilhneigingu til að falla í yfirlið
- þú ert með hjartasjúkdóma, sérstaklega ef þú ert með mjög hægán og/eða óreglulegan hjartslátt (hjartsláttaróreglu)
- þú ert með einhver öndunarvandamál, þ.m.t. mæði
- þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm
- þú ert með sjúkdóm sem kallast vöðvaslensfár þar sem vöðvarnir eru slappir
- þú notar ávana- og fíkniefni reglulega í frístundum eða ef þú hefur einhvern tíma átt við ávana- eða fíkniefnavanda að stríða.

Byfavo getur valdið skammvinnu minnistapi. Læknirinn mun meta þig áður en þú ferð af sjúkrahúsinu eða læknaðöðinni og veita þér nauðsynlegar ráðleggingar.

Sumir sjúklingar sem gangast undir skurðaðgerðir geta orðið skyndilega ringlaðir (fengið óráð) eftir aðgerðina. Það er algengara hjá sjúklingum sem fara í stórar skurðaðgerðir, eru eldri, eiga erfitt með

að muna hluti, fá svæfingu/slævingu sem er djúp og/eða stundur lengi, eða eru með sýkingar. Sjúklingar sem eru með óráð geta átt erfitt með að halda uppi samræðum, stundum verið ringlaðri en aðrir, orðið æstir og eirðarlausir eða syfjaðir og seinir á sér, dreymt ljóslifandi drauma eða heyrt hljóð eða raddir sem eru ekki til staðar. Læknirinn mun meta ástand þitt og skipuleggja nauðsynlega meðferð til að hafa stjórn á því.

Benzodíazepín geta stundum valdið áhrifum sem eru andstæða þess sem lyfinu er ætlað að gera. Þú gætir heyrt þau nefnd „þverstæðukennd“ áhrif. Þau geta t.d. verið árásgjörn hegðun, æsingur og kvíði. Þau eru algengari hjá eldra fólki sem fær stóra skammta af lyfinu eða þegar lyfið er gefið hratt.

Börn og unglingar

Byfavo er ekki ætlað sjúklingum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið prófað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Byfavo

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- ópíóíða (þ.m.t. verkjalyf eins og morfín, fentanýl og kódeín, eða ákveðin hóstalyf eða lyf sem eru notuð sem uppbótarmeðferð við lyfjafíkn)
- geðrofslyf (lyf til að meðhöndla ákveðna geðsjúkdóma)
- kvíðastillandi lyf (róandi lyf eða lyf sem minnka kvíða)
- lyf sem hjálpa þér við að sofa eða hafa róandi áhrif (t.d. temazepam eða diazepam)
- þunglyndislyf
- ákveðin antihístamín (lyf til að meðhöndla ofnæmi)
- ákveðin háþrýstingslyf

Mikilvægt er að þú látir lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, þar sem notkun á fleiri en einu lyfi á sama tíma getur breytt áhrifum viðkomandi lyfja.

Notkun Byfavo með áfengi

Áfengi getur breytt áhrifum Byfavo. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita hversu mikið áfengi þú drekkur reglulega eða ef þú hefur átt í erfiðleikum með áfengisneyslu.

Þú mátt ekki drekka áfengi í 24 klst. áður en þér er gefið Byfavo.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú átt ekki að nota Byfavo ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú ert þunguð eða ef þig grunar að þú sért þunguð.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu ekki hafa barnið á brjósti í 24 klst. eftir að þér hefur verið gefið lyfið.

Akstur og notkun véla

Byfavo veldur syfju, gleysku og hefur áhrif á einbeitingarhæfni. Þrátt fyrir að þessi áhrif minnki hratt, máttu ekki aka og stjórna vélum fyrr en þessi áhrif hafa gengið til baka að fullu. Leitaðu ráða hjá læknum um hvenær þú megir keyra eða stjórna vélum á ný.

Byfavo inniheldur dextran 40 fyrir stungulyf

Þetta lyf inniheldur 198 mg af dextran 40 fyrir stungulyf í hverju hettuglasi. Dextrans getur í mjög sjaldgæfum tilfellum valdið ofnæmisviðbrögðum. Ef þú átt í öndunarerfiðleikum eða bólgnar eða finnst vera að líða yfir þig, skaltu tafarlaust leita læknishjálp.

3. Hvernig Byfavo er gefið

Læknirinn ákveður rétta skammtinn fyrir þig.

Fylgst verður með öndun, hjartslætti og blóðþrýstingi meðan á aðgerð stendur og lækurinn aðlagar skammtinn ef þörf krefur.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér Byfavo með inndælingu í bláæð (blóðrásina) fyrir og meðan á aðgerðinni stendur. Byfavo er blandað saman við natríumklóríðlausn til að mynda lausn áður en það er notað. Það gæti þurft nokkur lyf til að halda þér sofandi, án verkja, með góða öndun og stöðugan blóðþrýsting. Læknirinn ákveður hvaða lyf þú þarft.

Gert er ráð fyrir að tíminn sem það tekur að vakna eftir að lyfjagjöf er hætt sé 12-15 mínútur.

Ef þér er gefið of mikið af Byfavo

Ef þér er gefið of mikið af Byfavo gæti þú fundið fyrir eftirfarandi einkennum:

- blóðþrýstingurinn gæti lækkað
- hjartslátturinn gæti orðið hægari
- öndunin gæti orðið hæg og grunn

Læknirinn veit hvernig á að meðhöndla þig.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (*geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Hægur hjartsláttur
- Ógleði
- Lágur blóðþrýstingur
- Uppköst

Algengar (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*)

- Æsingur
- Höfuðverkur
- Sundl
- Óvenjulega hæg og grunn öndun (og lágt súrefnisgildi í blóðinu)
- Langvarandi syfja eða meðvitundarleysi eftir aðgerðina
- Kuldaþrollur

Sjaldgæfar (*geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*)

- Hiksti
- Óeðlileg staðsetning tungunnar í munnum (hærra, nálægt gómnum og aftar í munnum en venjulega)
- Kuldatilfinning

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Byfavo

Sérfræðingar á sjúkrahúsinu eða heilsugæslustöðinni bera ábyrgð á geymslu lyfsins.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleiki meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við 20 – 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við rof á umbúðum/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun, skal lyfið notað strax. Ef það er ekki gert er geymslutími og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans (sjá kafla 6.3 í samantekt á eiginleikum lyfs).

Ekki skal nota lyfið ef í því eru sýnilegar agnir eða litabreytingar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Byfavo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er remimazólami. Hvert hettuglas inniheldur remimazólami besýlat sem jafngildir 50 mg af remimazólami. Eftir blöndun inniheldur hver ml 5 mg af remimazólami sem skal þynna fyrir notkun. Læknirinn ákveður hvaða skammtur er nákvæmlega réttur fyrir þig.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Dextran 40 fyrir stungulyf
 - Laktósaeinhýdrat
 - Saltsýra
 - Natríumhýdroxíð

Sjá kafla 2, “Byfavo inniheldur dextran 40 fyrir stungulyf”.

Lýsing á útliti Byfavo og pakkningastærðir

Byfavo er hvítur eða beinhvítur stofn fyrir stungulyfs-/innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Pakkningastærðir

Pakkning með 10 hettuglösum

Markaðsleyfishafi

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Framleiðandi

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}>

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

<----->
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Byfavo 50 mg stofn fyrir stungulyfs-/innrennslispykkni, lausn

EINGÖNGU TIL NOTKUNAR Í BLÁÆÐ

Þarf að blanda og þynna fyrir notkun með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn

Lesið samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) vandlega fyrir notkun.

Remimazólam má eingöngu nota á sjúkrahúsum eða göngudeildum meðferðareininga sem eru með fullnægjandi tækjabúnað, af læknum sérhæfðum í svæfingu.

Hafa skal stöðugt eftirlit með öndunar- og hjartastarfsemi sjúklingsins (t.d. með hjartarafriti (ECG) og súrefnismettunarmæli) og tækjabúnaður til að viðhalda opnum öndunarvegi, veita öndunarstuðning og endurlífgun verður að vera aðgengilegur öllum stundum.

Notkunarleiðbeiningar

Almennar varúðarráðstafanir

Hvert hettuglas er eingöngu einnota. Blöndun og þynning lyfsins skal fara fram við smitgátaraðstæður. Eftir að hettuglasið hefur verið opnað þarf að öllu jöfnu að nota innihaldið strax (kaflí 6.3 í samantekt á eiginleikum lyfs). Til að koma í veg fyrir að gúmmí fari inn í nálina (coring) skal stinga henni inn með 45-60° horni og þannig að op nálaroddsins snúi upp á við (þ.e. frá tappanum), sem stundum er kallað „skáflötur upp“. Beita skal litlum þrýstingi og hornið stækkað smám saman á meðan nálin fer inn í hettuglasið. Nálin á að vera með 90° horni þegar skáflötur nálarinnar fer í gegnum tappann.

Leiðbeiningar um blöndun

Byfavo skal blanda með því að bæta við 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn og hvirfla varlega þar til duftið er fullkomlega uppleyst. Blandað Byfavo er tært og litlaust eða ljósgult. Farga skal lausninni ef vart verður við sýnilegar agnir eða litabreytingar.

Leiðbeiningar um þynningu

Fyrir lyfjagjöf verður að þynna lausnina. Draga skal viðeigandi rúmmál af remimazólam lausn úr hettuglasinu og bæta því í sprautu eða innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn til þess að ná lokastyrk sem er 1-2 mg/ml af remimazólami (tafla 2).

Tafla 2 Leiðbeiningar um þynningu

Blönduð lausn	Lokastyrkur 2 mg/ml	Lokastyrkur 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg blönduð með 10 ml)	Þynnið 10 ml af blandaðri lausn með 15 ml af natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn	Þynnið 10 ml af blandaðri lausn með 40 ml af natríumklóríð (0,9%) stungulyfi, lausn

Gjöf með öðrum vökvum

Sýnt hefur verið fram á að þegar Byfavo er blandað og þynnt til með natríumklóríði (0,9%) til notkuna, eins og sýnt er hér að ofan, er það samrýmanlegt við:

Glúkósa 5% innrennslislausn til notkunar í bláæð,

Glúkósa 20% w/v (massi miðað við rúmmál) innrennslislausn,

Natríumklóríð 0,45% w/v og glúkósa 5% w/v innrennslislausn,

Natríumklóríð 0,9% innrennslislausn til notkunar í bláæð,

Ringers lausn (natríumklóríð 8,6 g/l, kalíumklóríð 0,3 g/l, kalsíumklóríð tvíhýdrat 0,33 g/l)
Ekki má blanda þessu lyfi saman við eða gefa samtímis, um sömu innrennisslöngu, öðrum lyfjum en þeim sem nefnd eru í þessum kafla.

Ósamrýmanleiki

Ósamrýmanleiki milli Byfavo og lausna sem gefnar eru samtímis getur leitt til botnfalls/gruggs sem getur stíflað aðgengið að æðinni. Byfavo er ósamrýmanlegt við Ringer laktat lausn (einnig þekkt sem samsett natríumlaktat lausn eða Hartmanns lausn), asetat Ringer lausn, og bíkARBónat Ringer-innrennisslausn og aðrar basískar lausnir vegna þess að leysanleiki lyfsins er lítill við pH 4 eða hærri. Eftir blöndun má ekki má blanda þessu lyfi saman við eða gefa samtímis, um sömu innrennisslöngu, öðrumönnur lyfjum en þau þeim sem nefnd eru í „Gjöf með öðrum vökvum“ hér fyrir neðan.

Stöðugleiki eftir blöndun meðan á notkun stendur

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 24 klukkustundir við 20°C til 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við rof á umbúðum/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun, skal lyfið notað strax. Ef það er ekki gert, er geymslutími og aðstæður við notkun á ábyrgð notandans.

Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið hettuglösín í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.