

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Byfavo 20 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder remimazolam besilat tilsvarende 20 mg remimazolam.
Etter rekonstituering inneholder hver ml 2,5 mg remimazolam.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 79,13 mg dekstran 40 til injeksjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Remimazolam er indisert til voksne for sedasjon under prosedyrer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Remimazolam skal kun administreres av helsepersonell med erfaring innen sedasjon. Pasienten skal overvåkes gjennom hele prosedyren av et helsepersonell som ikke er involvert i utførelsen av prosedyren, og som har som eneste oppgave å overvåke pasienten. Dette helsepersonellet må være opplært til å oppdage og håndtere luftveisobstruksjon, hypoventilasjon og apné, inkludert opprettholdelse av frie luftveier, ventilasjonsstøtte og hjerte-lunge-redning. Pasientens respirasjons- og hjertefunksjon må overvåkes kontinuerlig. Legemidler for gjenoppliving og alders- og størrelsestilpasset utstyr for å gjenopprette frie luftveier og pose/ventil/maske-ventilasjon må være umiddelbart tilgjengelig. Et legemiddel som kan reversere effektene av benzodiazepiner (flumazenil) må være umiddelbart tilgjengelig for bruk.

Dosering

Remimazolamdosen bør titreres individuelt til en effektiv dose som gir ønsket sedasjonsnivå og minimerer bivirkninger (se tabell 1). Ytterligere doser kan administreres etter behov for å oppnå eller opprettholde ønsket sedasjonsnivå. Vent minst 2 minutter før administrering av en eventuell tilleggsdose for å kunne vurdere den sedative effekten fullt ut. Dersom 5 doser med remimazolam innen 15 minutter ikke resulterer i ønsket sedasjonsnivå, bør ytterligere et sedativ eller et annet sedativ vurderes. Remimazolam er forbundet med rask innsettende sedativ effekt og rask oppvåkning. I kliniske studier forekom sedasjonstoppen 3-3,5 minutter etter startbolusen, og pasientene var helt våkne 12-14 minutter etter siste dose med remimazolam.

Opioide legemidler som administreres samtidig med remimazolam er kjent for å øke den sedative effekten av remimazolam og å redusere ventilasjonsresponsen på karbondioksidstimulering (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 1: Doseringsveiledning for voksne*

	Voksne < 65 år	Eldre ≥ 65 år og/eller med ASA-PS-klasse[#] III-IV og/eller kroppsvekt < 50 kg
Prosedyresedasjon med opioid**	<u>Induksjon</u> Administrer opioid* Vent 1–2 min Startdose: Injeksjon: 5 mg (2 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 2,5 mg (1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 33 mg.	<u>Induksjon</u> Administrer opioid* Vent 1–2 min Startdose: Injeksjon: 2,5–5 mg (1–2 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 17,5 mg.
Prosedyresedasjon uten opioid	<u>Induksjon</u> Injeksjon: 7 mg (2,8 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 2,5 mg (1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 33 mg.	<u>Induksjon</u> Injeksjon: 2,5–5 mg (1–2 ml) over 1 min Vent i 2 min <u>Vedlikehold/titrering</u> Injeksjon: 1,25–2,5 mg (0,5–1 ml) over 15 sek Maksimal totaldose administrert i kliniske studier var 17,5 mg.

* For administrasjon til pasienter som samtidig tar opioider, CNS-depressiva, alkohol eller benzodiazepiner, se pkt. 4.4.

** f.eks. 50 mikrogram fentanyl eller en passende redusert dose for eldre eller svekkede pasienter. For fentanyl doser administrert i kliniske studier, se pkt. 5.1.

American Society of Anesthesiologists Physical Status

Spesielle populasjoner

Eldre, American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV-pasienter og pasienter med kroppsvekt < 50 kg

Eldre pasienter og pasienter med ASA-PS klasse III-IV kan være mer følsomme for virkningene av sedativa. Før administrasjon av remimazolam er derfor en nøye vurdering av den generelle tilstanden til pasienter ≥ 65 år og/eller med ASA-PS klasse III-IV, spesielt med lav kroppsvekt (< 50 kg), av særlig relevans når individualiserte dosejusteringer for disse pasientene bestemmes (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved noen grad av nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] < 15 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Enzymet karboksylesterase-1 (CES-1), som metaboliserer remimazolam, finnes hovedsakelig i leveren, og clearance for remimazolam påvirkes av økende grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild (Child-Pugh-score 5 og 6) eller moderat (Child-

Pugh-score 7 til 9) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 10 til 15, data fra kun 3 forsøkspersoner i kliniske studier), kan de kliniske virkningene være mer uttalt og vare lenger enn hos friske forsøkspersoner. Ingen dosejusteringer er nødvendig, men det bør utvises forsiktighet ved tidspunkt for titreringsdoser, og remimazolam bør titreres nøye til effekt når hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av remimazolam hos barn og ungdom i alderen 0 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

Administrasjonsmåte

Remimazolam er til intravenøs bruk. Remimazolam må rekonstitueres med natriumklorid (0,9 %) injeksjonsvæske før bruk.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, og for administrering med andre væsker, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre benzodiazepiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ustabil myasthenia gravis.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiorespiratoriske bivirkninger

Kardiorespiratoriske bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av remimazolam, inkludert respirasjonsdepresjon, bradykardi og hypotensjon. Administrasjon av remimazolam kan være assosiert med en forbigående økning i hjerterefrekvens (10–20 slag per minutt) som starter så tidlig som 30 sekunder etter doseringsstart (tilsvarende tidspunktet for maksimal konsentrasjon av remimazolam) før det går over innen ca. 30 minutter etter administrasjon ble avsluttet. Denne økningen i hjerterefrekvensen sammenfaller med et fall i blodtrykket, og kan påvirke QT-korreksjon for hjerterefrekvensen, som betyr en liten forlengelse av QTcF de første få minuttene etter dosering. Ekstra oppmerksomhet er nødvendig når det gjelder eldre pasienter (≥ 65 år), pasienter med nedsatt respirasjons- og/eller hjerterefunksjon eller pasienter med generelt dårligere helsetilstand (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av remimazolam og opioider kan føre til dyp sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. Hos pasienter med langvarig opioidbruk, anbefales forsiktighet. Ikke regn med at disse effektene vil bli redusert (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av alkohol / CNS-depressiva

Samtidig bruk av remimazolam med alkohol og/eller CNS-depressiva bør unngås. Alkoholinntak bør unngås i 24 timer før administrering av remimazolam. Slik samtidig bruk kan potensielt øke de kliniske effektene av remimazolam, kanskje til og med inkludere alvorlig sedasjon eller klinisk relevant respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Langvarig bruk av CNS-depressiva

Pasienter som får langvarig behandling med benzodiazepiner (f.eks. mot søvnløshet eller angstlidelser) kan utvikle toleranse for de sedative effektene av remimazolam. Derfor kan en større kumulativ dose av remimazolam være nødvendig for å oppnå ønsket sedasjonsnivå. Det anbefales å følge

titreringsregimet i pkt. 4.2 og titrere opp, basert på pasientens sedasjonsrespons, til ønsket sedasjonsnivå oppnås (se pkt. 4.5).

Overvåking

Remimazolam skal kun administreres av helsepersonell med erfaring i sedasjon som ikke er involvert i utførelsen av prosedyren, i et lokale som er fullt utstyrt for overvåking og støtte av respirasjons- og kardiovaskulær funksjon. Administrerende helsepersonell må være tilstrekkelig opplært i å gjenkjenne og håndtere forventede bivirkninger, inkludert hjerte-lunge-redning (se pkt. 4.2). Pasienter bør overvåkes nøye under og etter prosedyren for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Legen bør også være oppmerksom på den typiske tiden det tar for pasientene å hente seg inn igjen etter effektene fra remimazolam og opioid brukt samtidig i de kliniske studiene (se pkt. 5.1), men at dette kan variere hos individuelle pasienter. Pasientene bør overvåkes nøye til helsepersonellet anser at de er tilstrekkelig restituert.

Amnesi

Remimazolam kan forårsake anterograd amnesi. Amnesi, hvis vedvarende, kan skape problemer hos polikliniske pasienter, som etter planen skal skrives ut etter intervensjon. Etter å ha fått remimazolam, skal pasienter vurderes og skrives ut fra sykehuset eller konsultasjonsværelset av legen, kun med passende råd og støtte.

Nedsatt leverfunksjon

De kliniske effektene kan være mer uttalte og vare lengre hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av redusert clearance (se pkt. 5.2). Ekstra oppmerksomhet er nødvendig når det gjelder tidspunkt for titreringsdoser (se pkt. 4.2). Disse pasientene kan være mer mottakelige for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.8).

Myasthenia gravis

Det må utvises spesiell forsiktighet ved administrasjon av remimazolam til en pasient med myasthenia gravis (se pkt. 4.3).

Stoffmisbruk og fysisk avhengighet

Remimazolam har et potensial for å forårsake misbruk og avhengighet. Dette bør vurderes ved forskrivning eller administrering av remimazolam der det er bekymring for økt risiko for misbruk.

Hjelpestoffer

Dekstran

Dette legemidlet inneholder 79,13 mg dekstran 40 i hvert hetteglass. Dekstran kan forårsake anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner hos enkelte pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner

Remimazolam metaboliseres av CES, type 1A. Ingen *in vivo*-studier på legemiddelinteraksjoner ble utført. Sammendrag av *in vitro*-data finnes i pkt. 5.2.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner

Økt sedasjon med CNS-depressiva og opioider

Samtidig administrering av remimazolam med opioider og CNS-depressiva, inkludert alkohol, vil sannsynligvis føre til økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon. Eksempler inkluderer

opiatderivater (brukt som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner (brukt som anxiolytika eller hypnotika), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiva, eldre H1-antihistaminer og sentraltvirkende antihypertensiva.

Samtidig bruk av remimazolam og opioider kan føre til dyp sedasjon og respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes for respirasjonsdepresjon og sedasjonnivå (se pkt. 4.2 og 4.4).

Inntak av alkohol bør unngås i 24 timer før administrering av remimazolam siden det kan øke den sedative effekten av remimazolam markant (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av remimazolam hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Byfavo under graviditet.

Amming

Det er ukjent om remimazolam og dets hovedmetabolitt (CNS7054) blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av remimazolam og CNS7054 i melk (for detaljer se punkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor bør administrering av remimazolam til ammende mødre unngås. Dersom det er behov for å administrere remimazolam, anbefales det at amming opphører i 24 timer etter administrering.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende virkningene av remimazolam på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier var det ingen effekt på parring eller fertilitet med behandling med remimazolam (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Remimazolam har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Før behandling med remimazolam skal pasienten advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner før pasienten er fullstendig restituert. En lege skal avgjøre når pasienten kan gå hjem eller gjenoppta normale aktiviteter, ved å bruke restitusjonsdata fra de sentrale kliniske studiene som grunnlag for sin avgjørelse (se pkt. 5.1). Det anbefales at pasienten får hensiktsmessig råd og støtte ved hjemkomst etter utskriving (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene hos pasienter med intravenøs remimazolam er hypotensjon (37,2 %), respirasjonsdepresjon (13,1 %) og bradykardi (6,8 %). Forsiktighetsregler må tas for å håndtere forekomsten av disse bivirkningene i klinisk praksis (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med intravenøst remimazolam observert i kontrollerte kliniske studier i prosedyresedasjon og ettermarkedsføringsomgivelsen, er oppført nedenfor i tabell 2 i henhold til MedDRA-system organklassifisering og frekvens. Innen hver frekvensgruppe blir bivirkninger vist etter avtakende alvorlighet. Frekvensgrupper er som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkningstabell

Immunsystemlidelser Ikke kjent	Anafylaksisk reaksjon
Nevrologiske sykdommer Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Hodepine Svimmelhet Somnolens
Hjertesykdommer Vanlige	Bradykardi ^{1*}
Karsykdommer Svært vanlige	Hypotensjon ^{2*}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Svært vanlige Mindre vanlige	Respirasjonsdepresjon ^{3*} Hikke
Gastrointestinale sykdommer Vanlige Vanlige	Kvalme Oppkast
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Mindre vanlige Mindre vanlige	Frysninger Kuldefornemmelse

¹ Bradykardi dekker følgende identifiserte hendelser: bradykardi, sinusbradykardi og redusert hjerterefrekvens.

² Hypotensjon dekker følgende identifiserte hendelser: hypotensjon, diastolisk hypotensjon, redusert blodtrykk, redusert systolisk blodtrykk og redusert diastolisk blodtrykk.

³ Respirasjonsdepresjon dekker følgende identifiserte hendelser: hypoksi, redusert respirasjonsfrekvens, respiratorisk acidose, bradypné, dyspné, redusert oksygenmetning, unormale pustelyder, hypopné, respirasjonsdepresjon og lungesvikt.

* Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De rapporterte bivirkningene hypotensjon, respirasjonsdepresjon og bradykardi representerer medisinske konsepter som omfatter en gruppe hendelser (se fotnote 1 - 3 under tabell 2). Forekomsten av de som er rapportert hos minst 1 % av pasientene som fikk remimazolam, vises i tabell 3 nedenfor etter alvorlighetsgrad:

Tabell 3: Utvalgte bivirkninger

Bivirkning Rapportert bivirkningsbegrep	Mild	Moderat	Alvorlig
Bradykardi			
Bradykardi	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotensjon			
Hypotensjon	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolisk hypotensjon	8,7 %	0	0
Respirasjonsdepresjon			
Hypoksi	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Redusert respirasjonsfrekvens	1,5 %	0,4 %	0

Andre spesielle populasjoner*Eldre og pasienter med ASA-PS klasse III-IV*

I kontrollerte studier i prosedyresedasjon hadde pasienter ≥ 65 år en høyere frekvens av hendelser gruppert under begrepene hypotensjon (47,0 % mot 33,3 %) og respirasjonsdepresjon (22,8 % mot 9,0 %) enn pasienter under 65 år. Pasienter med ASA-PS klasse III-IV viste også høyere forekomst av hypotensjon (43,6 % mot 35,6 %) og respirasjonsdepresjon (17,6 % mot 11,8 %) enn pasienter med ASA-PS klasse I-II. Høyere alder og høyere ASA-PS var ikke forbundet med høyere forekomst av bradykardi. Se også pkt. 4.2 og 4.4.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Respirasjonsdepresjon (hypoksi/reduert oksygenmetning) ble rapportert hos 2 av 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og 1 av 3 med alvorlig nedsatt leverfunksjon som deltok i en dedikert studie som vurderte remimazolam ved nedsatt leverfunksjon. Se også pkt 4.2.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V.

4.9 OverdoseringSymptomer

Symptomene på en overdose av remimazolam forventes å være en forlengelse av de farmakologiske virkningene og kan vise seg ved ett eller flere av følgende tegn og symptomer: svimmelhet, forvirring, døsighet, uklart syn eller nystagmus, agitasjon, svakhet, hypotensjon, bradykardi, respirasjonsdepresjon og koma.

Håndtering av overdose

Pasientens vitale tegn bør overvåkes og støttetiltak bør startes etter behov, basert på pasientens kliniske tilstand, inkludert sikring av luftveier, sikring av tilstrekkelig ventilasjon og etablering av tilstrekkelig intravenøs tilgang. Spesielt kan pasienter trenge symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske effekter eller effekter på sentralnervesystemet.

Flumazenil, en spesifikk benzodiazepinreseptorantagonist, er indisert for fullstendig eller delvis reversering av sedative effekter av benzodiazepiner og kan brukes i situasjoner der en overdose med remimazolam er kjent eller mistenkt.

Flumazenil er ment som et supplement til, ikke som en erstatning for, korrekt behandling av benzodiazepinoverdose. Flumazenil vil kun reversere effekter forårsaket av benzodiazepin, men vil ikke reversere effektene av andre samtidig brukte legemidler, f.eks. opioider.

Pasienter behandlet med flumazenil bør overvåkes for tilbakevendende sedasjon, respirasjonsdepresjon og andre gjenværende benzodiazepineffekter i en passende periode etter

behandling. Men siden eliminasjonshalveringstiden til flumazenil er omtrent den samme som for remimazolam, er risikoen for tilbakevendende sedasjon etter administrasjon av flumazenil lav.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, hypnotika og sedativa, ATC-kode: N05CD14.

Virkningsmekanisme

Remimazolam er et svært korttidsvirkende benzodiazepinsedativ. Effekten av remimazolam på sentralnervesystemet er avhengig av dosen som administreres intravenøst og tilstedeværelse eller fravær av andre legemidler. Remimazolam binder seg til benzodiazepin-områder på gamma-amino-smørsyre type A [GABA_A]-reseptorer med høy affinitet, mens karboksylsyremetabolitten (CNS7054) har omtrent 300 ganger lavere affinitet for disse reseptorene. Remimazolam viser ikke klar selektivitet mellom subenheter av GABA_A -reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Den primære farmakodynamiske effekten av remimazolam er sedasjon.

Sedasjon observeres fra enkle bolusdoser på 0,05 til 0,075 mg/kg hos friske unge voksne, med innsettende effekt i løpet av 1 til 2 min etter dosering. Induksjon av mild til moderat sedasjon er forbundet med plasmanivåer på rundt 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Tap av bevissthet sees ved doser på 0,1 mg/kg (hos eldre) eller 0,2 mg/kg (hos frisk unge voksne) og er forbundet med plasmakonsentrasjoner på rundt 0,65 $\mu\text{g/ml}$. Sedasjonsnivå, varighet og restitusjon fra sedasjon er doseavhengig. Tiden det tok for å bli helt våken var 10 min for 0,075 mg/kg med remimazolam.

Remimazolam kan forårsake anterograd amnesi etter administrasjon. Dette forhindrer at pasienter husker hendelser som oppstår under prosedyren. Data fra «Brice questionnaire» fra 743 pasienter som ble behandlet med remimazolam, og vurdert 10 minutter etter at pasienten var helt våken og en dag etter prosedyren, viser at 76 % av pasientene hadde ingen minner fra prosedyren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av remimazolam var basert på to sentrale studier CNS7056-006 og CNS7056-008 hos voksne pasienter (i alderen 18 til 95 år) i ASA-PS klasse I-III som henholdsvis skulle ha koloskopi eller bronkoskopi. Sikkerhetsdatabasen for remimazolam omfattet i tillegg en dedikert sikkerhets- og effektstudie hos ASA-PS klasse III/IV-pasienter, CNS7056-015.

CNS7056-006 og CNS7056-008 er to fase 3 dobbeltblinde, randomiserte, aktiv- og placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter som gjennomgår henholdsvis koloskopi og bronkoskopi. Alle pasienter fikk fentanyl som analgesi før og under prosedyren (50 eller 75 μg eller en redusert dose for eldre/svekkede pasienter og tilleggsdoser på 25 μg med minst 5 min mellomrom, etter behov, men som ikke overstiger 200 μg). Pasientene ble randomisert til remimazolam, midazolam dosert i henhold til lokal godkjent dosering fra USA, eller placebo med redningsbehandling med midazolam dosert etter utprøverens skjønn.

Remimazolam- og placebogruppene var dobbeltblinde, mens midazolam-armen var åpen på grunn av det ulike doseringsregimet for midazolam. Etter før-behandling med fentanyl for å sikre analgesi, mottok pasientene en innledende dose på 5,0 mg (2 ml) remimazolam eller tilsvarende placebo over 1 minutt eller 1,75 mg midazolam over 2 minutter (eller 1,0 mg midazolam for pasienter ≥ 60 år eller svekkede eller kronisk syke). For remimazolam- og placeboarmene fikk man gi supplerende doser på 2,5 mg (1 ml) minst 2 min fra hverandre, til tilstrekkelig sedasjon ble oppnådd, og så etter behov for å opprettholde sedasjon. For midazolam fikk man gi supplerende doser på 1,0 mg over 2 minutter med 2 minutter mellom dosene (eller 0,5 mg for pasienter i alderen ≥ 60 år eller svekkede eller kronisk syke) for å oppnå og opprettholde tilstrekkelig sedasjon.

Antall etterfylldoser og totale doser med remimazolam, redningsbehandlinger med midazolam og fentanyl som ble administrert er presentert i tabell 4.

Tabell 4: Antall etterfylldoser og totale doser med remimazolam, redningsbehandlinger med midazolam og fentanyl i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam (sikkerhetssett)

Parameter (gjennomsnitt ± standardavvik)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N=102)	Placebo (rednings- midazolam) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N=69)	Placebo (rednings- midazolam) (N = 59)
Antall etterfylldoser av studielegemidlet	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Totale doser av studielegemidlet [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Totale doser av redningsmidazolam [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
Totale doser av fentanyl [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Sikkerhetssettet består av alle randomiserte pasienter som mottar en hvilken som helst mengde studielegemiddel.

Det primære endepunktet, prosedyresuksess ble definert som samtlige av de følgende oppfylt:

- koloskopi/bronkoskopi-prosedyre ble fullført, OG
- intet behov for behandling med redningssedativ, OG
- intet behov for mer enn 5 doser av studielegemidlet innen et 15 min. tidsvindu (for midazolam: intet behov for mer enn 3 doser innen 12 min. tidsvindu).

Statistisk signifikant høyere suksessrate ble observert for forskjellen mellom remimazolam og placebo ($p < 0,001$; tabell 5 og tabell 6). Sammenligninger mellom remimazolam og midazolam er deskriptive og signifikanstester ble ikke utført. I den dedikerte sikkerhets- og effektstudien av ASA-PS klasse III/IV-pasienter, CNS7056-015, ble tilsvarende resultater observert, prosedyresuksessraten var 27/32 (84,4 %) for remimazolam og 0 % for placebo.

Tabell 5: Suksessrate for prosedyrer i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam for prosedyrer med varighet < 30 minutter (intensjonsbehandling)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N=100)	Placebo (rednings- midazolam) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N=69)	Placebo (rednings- midazolam) (N = 58)
Prosedyresuksess [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0%)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9%)	2 (3,5 %)
Prosedyre ingen suksess [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0%)	59 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1%)	58 (96,6 %)
Redningssedativ tatt [N]	9	63	55	38	37	53
For mange doser innen tid [N]	17	55	42	10	10	10
Prosedyre ikke fullført [N]	7	2	1	9	5	3

Intensjonsbehandlingsanalysen inkluderer alle pasienter som var randomiserte.

Tabell 6: Suksessrate for prosedyrer i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam for prosedyrer med varighet ≥ 30 minutter (intensjonsbehandling)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsarm	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (rednings- midazolam) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (rednings- midazolam) (N=5)
Prosedyresuksess [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Prosedyre ingen suksess [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Redningssedativ tatt [N]	1	3	2	11	2	4
For mange doser innen tid [N]	1		2	4	0	0
Prosedyre ikke fullført [N]	0	1	0	0	0	0

Intensjonsbehandlingsanalyse inkluderer alle pasienter som var randomiserte.

Profilen til remimazolam vedrørende innsettende effekt og oppvåkning ble karakterisert ved tid-til-hendelse sekundære endepunkter som ble vurdert i de to fase 3-studiene, CNS7056-006 og CNS7056-008. Tid til prosedyrestart var kortere ($p < 0,01$) i remimazolamgruppen sammenlignet med placebogruppen (redningsmidazolam) (tabell 7). Tid til restitusjon er presentert etter prosedyrevarighet (tabell 8 og 9).

Tabell 7: Tid til prosedyrestart i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam intensjonsbehandling)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsarm	Remimazolam	Midazolam	Placebo (rednings- midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (rednings- midazolam)
Antall pasienter i analyse	296	102	60	300	68	60
Median (95 % KI)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0, 20,0)	19,5 (18,0, 21,0)	4,1 (4,0, 4,8)	15,5 (13,8, 16,7)	17,0 (16,0, 17,5)
Min, maks	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Intensjonbehandlingsanalyse inkluderer alle pasienter som var randomiserte.

Tabell 8: Tid til restitusjon i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam for prosedyrevarighet < 30 minutter (intensjonsbehandling)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsarm	Remimazolam	Midazolam	Placebo (rednings- midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (rednings- midazolam)
Tid til full våkenhet ¹ fra siste dose (minutter)						
Antall pasienter i analyse	284	97	57	268	63	54
Median (95 % KI)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29,0 (24,0, 33,0)	10,3 (9,8, 12,0)	18,0 (11,0, 20,0)	17,5 (13,0, 23,0)
Min, maks	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Tid til utskrivingsklar ² fra siste dose (minutter)						
Antall pasienter i analyse	294	98	58	260	62	53
Median (95 % KI)	51,0 (49,0, 54,0)	56,5 (52,0, 61,0)	60,5 (56,0, 67,0)	62,5 (60,0, 65,0)	70,0 (68,0, 87,0)	85,0 (71,0, 107,0)
Min, maks	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Tid til tilbake til normalen ³ fra siste dose (timer)						
Antall pasienter i analyse	292	95	54	230	56	46
Median (95 % KI)	3,2 (3,0, 3,5)	5,7 (4,5, 6,9)	5,3 (3,3, 7,2)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Min, maks	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Merknad¹: Full våkenhet defineres som den første av tre påfølgende MOAA/S 5-målinger etter starttid for den siste dosen med studie- eller redningsmedisin.

Merknad²: Tid til utskrivingsklar ble bestemt av en gangetest.

Merknad³: Dato og tidspunkt for «tilbake til normalen» i pasientens subjektive mening ble registrert via telefon av studiesykepleieren på dag 4 (+3/-1 dager) etter prosedyren.

Intensjonsbehandlingsanalyse inkluderer alle pasienter som var randomiserte.

Tabell 9: Tid til restitusjon i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam for prosedyrevarighet ≥ 30 minutter (intensjonsbehandling)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsarm	Remimazolam	Midazolam	Placebo (rednings- midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (rednings- midazolam)
Tid til fullstendig våken ¹ fra siste dose (minutter)						
Antall pasienter i analyse	1	3	2	30	4	5
Median (95 % KI)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Min, maks	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Tid til utskrivingsklar ² fra siste dose (minutter)						
Antall pasienter i analyse	1	3	2	29	4	5
Median (95 % KI)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Min, maks	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Tid til tilbake til normalen ³ fra siste dose (timer)						
Antall pasienter i analyse	1	3	2	19	4	3
Median (95 % KI)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0, 14,4)	5,2 (4,6, 5,8)	16,7 (4,7, 21,0)	2,7 (0,9, 5,1)	9,1 (3,6, 37,0)
Min, maks	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Merknad¹: Full våkenhet defineres som den første av tre påfølgende MOAA/S 5-målinger etter starttid for den siste dosen med studie- eller redningsmedisin.

Merknad²: Tid til utskrivingsklar ble bestemt av en gangetest.

Merknad³: Dato og tidspunkt for «tilbake til normalen» i pasientens subjektive mening ble registrert via telefon av studiesykepleieren på dag 4 (+3/-1 dager) etter prosedyren.

Intensjonsbehandlingsanalyse inkluderer alle pasienter som var randomiserte.

(N/A: gjelder ikke)

Klinisk sikkerhet

I prosedyrer med mindre enn 30 minutters varighet, var forekomst av uønskede hendelser som måtte nødbehandles respektivt 80,9 %, 90,8 % og 82,3 % i remimazolam-, midazolam- og placebo-gruppen. I prosedyrene med lenger enn 30 minutters varighet, var forekomst av uønskede hendelser som måtte nødbehandles 87,1 % i remimazolam-gruppen, og 100 % i både midazolam og placebo-gruppene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Byfavo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved sedasjonstilstand (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Remimazolam administreres intravenøst.

Distribusjon

Remimazolam har en gjennomsnittlig distribusjonshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på 0,5 til 2 min. Dets distribusjonsnolum (V_z) er 0,9 l/kg. Remimazolam og dets hovedmetabolitt (CNS7054) viser moderat (~90 %) binding til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

Biotransformasjon

Remimazolam er et esterlegemiddel som raskt omdannes til den farmakologisk inaktive karboksylsyremetabolitten (CNS7054) av CES-1, som hovedsakelig finnes i leveren. Remimazolam metaboliseres hovedsaklig ved omdannelse til CNS7054, som deretter i liten grad metaboliseres ytterligere ved hydroksylering og glukuronidering. Konvertering til CNS7054 blir mediert av karboksylestaser i leveren (hovedsakelig type 1A), uten at cytokrom P450-enzymen bidrar noe særlig.

In vitro-studier har ikke vist tegn på at remimazolam eller CNS7054 hemmer cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 og CYP2C8. Det er ingen induksjon av de viktigste induserbare P450-isoenzymene 1A2, 2B6 og 3A4 hos mennesker. *In vitro*-studier viste ingen klinisk relevant påvirkning av CES-hemmere og substrater på metabolisering av remimazolam. Remimazolam var ikke et relevant substrat for en rekke transportproteiner for medikamenter hos mennesker (OATP1B1, OATP1B3, BCRP og MDR1 (=P-glykoprotein)). Det samme gjelder for CNS7054, testet for MRP2-4. CNS7054 ble derimot funnet å være et substrat av MDR1 og BCRP. Ingen eller ingen relevant hemming av transportproteinene for medikamenter hos mennesker, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP eller MDR1, ble observert med remimazolam eller CNS7054.

Eliminasjon

Remimazolam har en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2\beta}$) på 7 til 11 minutter. Clearance er høy (68 ± 12 l/t) og ikke relatert til kroppsvekt. Hos friske personer utskilles minst 80 % av dosen med remimazolam i urinen som CNS7054 innen 24 timer. Kun spor (< 0,1 %) av uendret remimazolam påvises i urin.

Linearitet

Remimazolam-dose versus remimazolam maks. plasmakonsentrasjon (C_{maks}) og total eksponering ($AUC_{0-\infty}$) antyder et dose-proporsjonalt forhold hos frivillige mennesker i doseområdet 0,01–0,5 mg/kg.

Spesiell populasjon

Eldre

Det er ingen signifikant effekt av alder på farmakokinetikken til remimazolam gitt for prosedyresedasjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til remimazolam ble ikke endret hos pasienter med mild til endestadiumsnyresykdom som ikke krevde dialyse (inkludert pasienter med GFR < 15 ml/min) (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon resulterte i redusert clearance og som følge av dette, forlenget restitusjon fra sedasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet. Følgende uønskede hendelser ble ikke observert i kliniske studier, men ble sett hos dyr infusert med doseringsløsningen i konsentrasjoner som ligner på den som ble brukt i klinisk praksis: Primærlesjoner på grunn av mekanisk irritasjon av karveggen under punksjonsprosedyren kan forverres ved konsentrasjoner av remimazolam over 1 til 2 mg/ml (infusjon) eller over 5 mg/ml under bolusadministrasjon.

Reproduksjon og utvikling

Reproduksjonstoksisitetsstudier utført på maksimalt tolerert dosenivå viste ingen påvirkning på mannlig eller kvinnelig fertilitet og på parametere for reproduksjonsfunksjon. I embryotoksisitetsstudier hos rotter og kaniner, selv ved de høyeste dosenivåene, som viste toksisitet hos mor, ble det bare observert marginale embryotoksiske effekter (reduert fostervekt og litt økte forekomster av tidlige og totale resorpsjoner). Remimazolam og dets hovedmetabolitt utskilles i morsmelk hos rotter og kaniner. Den inaktive hovedmetabolitten CNS7054 ble påvist i plasmaet hos kaninunger som dier, men det er ikke kjent om remimazolam overføres via melk til avkom som dier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dekstran 40 til injeksjon
Laktosemonohydrat
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Inkompatibilitet mellom Byfavo og samtidig administrerte oppløsninger kan føre til utfelling/turbiditet som kan forårsake okklusjon av vaskulært tilgangssted. Byfavo er uforenlig med Ringers laktatoppløsning (også kjent som sammensatt natriumlaktatoppløsning eller Hartmanns oppløsning), Ringers acetatertoppløsning og Ringers bikarbonisert oppløsning til infusjon og andre alkaliske oppløsninger siden løseligheten til produktet er lav ved pH 4 eller høyere.

Dette legemidlet må ikke blandes eller bli administrert samtidig gjennom samme infusjonsslange med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

4 år

Bruksstabilitet etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt vist i 24 timer ved 20 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold ved bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type 1 hetteglass med en kork (bromobutylgummi) og forsegling (aluminium) med blå, flip-off-hette av polypropylen.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bruksanvisning

Byfavo må rekonstitueres under aseptiske forhold før administrasjon.

Byfavo skal rekonstitueres ved å tilsette 8,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon. Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs til gul og praktisk talt fri for synlige partikler og inneholder 2,5 mg/ml remimazolam. Oppløsningen skal kastes hvis det observeres synlige partikler eller misfarging. Byfavo er kun til engangsbruk. Når hetteglasset er åpnet, skal innholdet vanligvis brukes umiddelbart (pkt. 6.3). For instruksjoner om administrasjon, se pkt. 4.2.

Administrasjon med andre væsker

Når Byfavo rekonstitueres i natriumklorid (0,9 %), er kompatibiliteten vist med:

glukose 5 % w/v intravenøs infusjon,

glukose 20 % w/v infusjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 0,45 % w/v og glukose 5 % w/v infusjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 0,9 % w/v intravenøs infusjon,

Ringers løsning (natriumklorid 8,6 g/l, kaliumklorid 0,3 g/l, kalsiumkloriddihydrat 0,33 g/l)

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Tyskland

Tlf.: +800 4453 4453

e-post: info@paion.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/20/1505/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Byfavo 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder remimazolambesilat tilsvarende 50 mg remimazolam.

Etter rekonstituering inneholder hver ml konsentrat 5 mg remimazolam.
Fortynning kreves for å nå endelig konsentrasjon på 1-2 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 198 mg dekstran 40 til injeksjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Remimazolam 50 mg er indisert til voksne for intravenøs induksjon og vedlikehold av generell anestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Remimazolam må kun gis på sykehus eller tilstrekkelig utstyrte behandlingssenter av leger opplært i anestesi.

Sirkulasjons- og respiratoriske funksjoner skal konstant overvåkes (f.eks. elektrokardiogram (EKG), pulsoksimetri) og, fasiliteter for opprettholdelse av patente luftveier, kunstig ventilasjon og annen gjenoppliving fasiliteter må være umiddelbart tilgjengelig til enhver tid (se pkt. 4.4).

Dosering

Dosen av Byfavo skal bli individualisert basert på pasientens respons og legemidler som brukes til premedikasjon.

Supplementerende opioid analgetiske midler blir vanligvis gitt i kombinasjon med Byfavo.

Induksjon av anestesi

Infusjonsraten av remimazolam skal settes til 6 mg/min og måles mot pasientens respons inntil kliniske tegn viser igangsetting av anestesi og kan, i tilfeller hvor det trengs, bli opp-titrert til maksimalt 12 mg/min.

De fleste voksne pasienter vil sannsynligvis trenge 10-40 mg Byfavo.

Opprettholdelse av anestesi

Anestesi opprettholdes ved å gi remimazolam ved kontinuerlig infusjon.

Anbefalt startdose for opprettholdelse av anestesi er 1 mg/min remimazolam med et område på 0,1-2,5 mg/min basert på klinisk vurdering for å opprettholde tilfredsstillende anestesi.

For opprettholdelse av anestesi, i løpet av den pågående infusjon, kan ytterligere boluser på 6 mg over ett minutt bli gitt i henhold til kliniske krav. Maksimalt tre (3) boluser innen mindre enn 5 min. fra hverandre kan gis innen 60 min.

Mot slutten av kirurgi (f.eks. 15 min. før slutten) kan remimazolam-dosen titreres ned for å tilrettelegge raskere restitusjon fra anestesivirkningene.

Spesielle populasjoner

Eldre, American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV-pasienter og pasienter med kroppsvekt < 50 kg

Eldre pasienter og pasienter med ASA-PS III-IV kan være mer følsomme for virkningene av anestesi. Før administrasjon av remimazolam er derfor en nøye vurdering av den generelle tilstanden til pasienter ≥ 65 år og/eller med ASA-PS klasse III-IV, spesielt med lav kroppsvekt (< 50 kg), av særlig relevans når individualiserte dosejusteringer for disse pasientene bestemmes (se pkt. 4.4). Startdosen skal bli overveiet på den lavere spekteret.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig ved noen grad av nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet [GFR] < 15 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Enzymet karboksylesterase-1 (CES-1), som metaboliserer remimazolam, finnes hovedsakelig i leveren, og clearance for remimazolam påvirkes av økende grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering anbefales for pasienter med mild (Child-Pugh-score 5 og 6) eller moderat (Child-Pugh-score 7 til 9) nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-score 10 til 15, data fra kun 3 forsøkspersoner i kliniske studier), kan de kliniske virkningene være mer uttalt og vare lenger enn hos friske forsøkspersoner. Ingen dosejusteringer er nødvendig, men det bør utvises forsiktighet ved tidspunkt for titreringsdoser, og remimazolam bør titreres nøye til effekt når hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av remimazolam hos barn og ungdom i alderen 0 til < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data.

Andre populasjoner

Sikkerhet og effekt av remimazolam hos pasienter som gjennomgår intrakranial kirurgi og pasienter med allerede eksisterende kognitive lidelser har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Remimazolam er til intravenøs bruk. Remimazolam må rekonstitueres og fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske før bruk.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, og for administrering med andre væsker, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre benzodiazepiner [*sic*: benzodiazepiner] eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Ustabil myasthenia gravis.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kardiorespiratoriske bivirkninger

Kardiorespiratoriske bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av remimazolam, inkludert respirasjonsdepresjon, bradykardi og hypotensjon. Administrasjon av remimazolam kan være assosiert med en forbigående økning i hjerterefrekvens (10–20 slag per minutt) som starter så tidlig som 30 sekunder etter doseringsstart. Denne økningen i hjerterefrekvensen sammenfaller med et fall i blodtrykket, og kan påvirke QT-korreksjon for hjerterefrekvensen, som betyr en liten forlengelse av QTcF de første få minuttene etter dosering.

Ekstra oppmerksomhet er nødvendig når det gjelder eldre pasienter (≥ 65 år), pasienter med nedsatt respirasjons- og/eller hjerterefunksjon eller pasienter med generelt dårligere helsetilstand (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av opioider

Samtidig bruk av remimazolam og opioider kan føre til respirasjonsdepresjon, koma og død. Hos pasienter med langvarig opioidbruk, anbefales forsiktighet. Ikke regn med at disse effektene vil bli redusert (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av alkohol / CNS-depressiva

Samtidig bruk av remimazolam med alkohol og/eller CNS-depressiva bør unngås. Alkoholinntak bør unngås i 24 timer før administrering av remimazolam. Slik samtidig bruk kan potensielt øke de kliniske effektene av remimazolam, kanskje til og med inkludere alvorlig sedasjon eller klinisk relevant respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Langvarig bruk av CNS-depressiva

Pasienter som får langvarig behandling med benzodiazepiner (f.eks. mot søvnløshet eller angstlidelser) kan utvikle toleranse for de sedative hypnotiske effektene av remimazolam. Derfor kan en større kumulativ dose av remimazolam være nødvendig for å oppnå ønsket nivå av anestesi. En liknende effekt kan også bli observert med andre CNS-depressiva. Det anbefales å følge titreringsregimet i pkt. 4.2 og titrere opp, basert på pasientens respons, til ønsket anestesi nivå oppnås (se pkt. 4.5).

Overvåking

Remimazolam skal kun administreres av helsepersonell opplært i anestesi, i et lokale som er fullt utstyrt for overvåking og støtte av respirasjons- og kardiovaskulær funksjon. Administrerende helsepersonell må være tilstrekkelig opplært i å gjenkjenne og håndtere forventede bivirkninger, inkludert hjerte-lunge-redning (se pkt. 4.2). Legen bør også være oppmerksom på den typiske tiden det tar for pasientene å hente seg inn igjen etter effektene fra remimazolam og opioid brukt samtidig i de kliniske studiene (se pkt. 5.1), men at dette kan variere hos individuelle pasienter. Pasientene bør overvåkes nøye til helsepersonellet anser at de er tilstrekkelig restituert.

Amnesi

Remimazolam kan forårsake anterograd amnesi. Amnesi, hvis vedvarende, kan skape problemer hos polikliniske pasienter, som etter planen skal skrives ut etter intervensjon. Etter å ha fått remimazolam, skal pasienter vurderes og skrives ut fra sykehuset eller konsultasjonsværelset av legen, kun med passende råd og støtte.

Nedsatt leverfunksjon

De kliniske effektene kan være mer uttalte og vare lengre hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon på grunn av redusert clearance (se pkt. 5.2). Disse pasientene kan være mer mottakelige for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.8).

Myasthenia gravis

Det må utvises spesiell forsiktighet ved administrasjon av remimazolam til en pasient med myasthenia gravis (se pkt. 4.3).

Stoffmisbruk og fysisk avhengighet

Remimazolam har et potensial for å forårsake misbruk og avhengighet. Dette bør vurderes ved forskrivning eller administrering av remimazolam der det er bekymring for økt risiko for misbruk.

Delirium

Postoperativt delirium og relaterte neuropsykiatriske hendelser forekommer med en rapportert forekomstrate fra 4 til 53,3 % i forskjellige publiserte studier med sedativer eller anestesimidler brukt for kirurgi eller dyp sedasjon i intensivbehandling. Risikofaktorer inkluderer, men er ikke begrenset til, høy alder, allerede eksisterende kognitive lidelser, lengden og dybden av anestesi eller sedasjon, høyere doser av langtidsvirkende benzodiazepiner, metabole lidelser slik som diabetes, elektrolyttlidelser, hypoksi, hyperkapni, hypotensjon og infeksjoner. Selv om det er uklart om remimazolam selv kan forårsake eller bidra til risikoen for postoperativt delirium, bør den laveste effektive dosen brukes. Hvis postoperativt delirium skjer, bortsett fra egnet behandling av selve deliriumet, skal alle risikofaktorer som kan adresseres bli behandlet på egnet måte. Pasienter skal ikke utskrives før fullstendig kognitiv restitusjon p.g.a. den potensielle risikien for f.eks. ulykker.

Paradoksale reaksjoner

Paradoksale reaksjoner slik som opphisselse, ufrivillige bevegelser (inkludert toniske/kloniske krampetrekninger og muskelskjelving), hyperaktivitet, fiendlighet, raserireaksjon, aggressivitet, paroksysmal opphisselse og angrep, har blitt rapportert å skje med benzodiazepiner. Disse reaksjonene vil mer sannsynlig skje hos eldre pasienter, med høye doser og/eller når injeksjonen blir gitt fort.

Langvarig effekt av legemidlet

Langvarig effekt av remimazolam (sedasjon, tid til orientering) ble observert postoperativt hos noen pasienter etter slutten av administrasjon av remimazolam. Dette skjedde oftere hos eldre (≥ 65 år gamle) pasienter, de med ASA III-IV og de som fikk høyere doser av remimazolam i løpet av den siste timen med anestesi (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 198 mg dekstran 40 til injeksjon i hvert 50 mg hetteglass. Dekstran kan forårsake anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner hos enkelte pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner

Remimazolam metaboliseres av CES, type 1A. Ingen *in vivo*-studier på legemiddelinteraksjoner ble utført. Sammendrag av *in vitro*-data finnes i pkt. 5.2.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner

Økt sedasjon med CNS-depressiva og opioider

Samtidig administrering av remimazolam med opioider og CNS-depressiva, inkludert alkohol, vil sannsynligvis føre til økt sedasjon og kardiorespiratorisk depresjon. Eksempler inkluderer opiatderivater (brukt som analgetika, antitussiva eller substitusjonsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner (brukt som anxiolytika eller hypnotika), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiva, eldre H1-antihistaminer og sentraltvirkende antihypertensiva.

Samtidig bruk av remimazolam og opioider kan føre til dyp sedasjon og respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes for respirasjonsdepresjon og sedasjonnivå/anestesi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Inntak av alkohol bør unngås i 24 timer før administrering av remimazolam siden det kan øke den sedative effekten av remimazolam markant (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av remimazolam hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Byfavo under graviditet.

Amming

Det er ukjent om remimazolam og dets hovedmetabolitt (CNS7054) blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av remimazolam og CNS7054 i melk (se pkt 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Derfor bør administrering av remimazolam til ammende mødre unngås. Dersom det er behov for å administrere remimazolam, anbefales det at amming opphører i 24 timer etter stopp av administrering.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende virkningene av remimazolam på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier var det ingen effekt på parring eller fertilitet med behandling med remimazolam (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Remimazolam har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Før behandling med remimazolam skal pasienten advares mot å kjøre bil eller betjene maskiner før pasienten er fullstendig restituert. En lege skal avgjøre når pasienten kan gå hjem eller gjenoppta normale aktiviteter. Det anbefales at pasienten får hensiktsmessig råd og støtte ved hjemkomst etter utskriving (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene hos pasienter med intravenøs remimazolam for generell anestesi er hypotensjon (51 %), kvalme (22,1 %), oppkast (15,2 %) og bradykardi (12,8 %). Forsiktighetsregler må tas for å håndtere forekomsten av hypotensjon og bradykardi i klinisk praksis (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med intravenøst remimazolam observert i kontrollerte kliniske studier i generell anestesi er oppført nedenfor i tabell 1 i henhold til MedDRA-system organklassifisering og frekvens. Innen hver frekvensgruppe blir bivirkninger vist etter avtakende alvorlighet.

Frekvensgrupper er som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkningstabell

Immunsystemlidelser Ikke kjent	Anafylaksisk reaksjon
Psykiatriske lidelser Vanlige	Opphisselse
Nevrologiske sykdommer Vanlige	Hodepine Svimmelhet
Hjertesykdommer Svært vanlige	Bradykardi ^{1*}
Karsykdommer Svært vanlige	Hypotensjon ^{2*}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige Mindre vanlige	Respirasjonsdepresjon ^{3*} Hikke
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Svært vanlige Mindre vanlige	Kvalme Oppkast Glossoptosi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Vanlige Mindre vanlige	Frysninger Legemiddeleffekt forlenget ^{4*} Hypotermi

¹ Bradykardi dekker følgende identifiserte hendelser: bradykardi, sinusbradykardi og redusert hjerterefrekvens.

² Hypotensjon dekker følgende identifiserte hendelser: hypotensjon, prosedural hypotensjon, post-prosedural hypotensjon, redusert blodtrykk, redusert gjennomsnittlig arteriestrykk, ortostatisak hypotensjon og ortostatisk intoleranse.

³ Respirasjonsdepresjon dekker følgende identifiserte hendelser: hypoksi, redusert respirasjonsfrekvens, dyspné, redusert oksygenmetning, hypopné, respirasjonsdepresjon og lungesvikt.

⁴ Legemiddeleffekt forlenget dekker følgende identifiserte hendelser: forsinket restitusjon fra anestesi, somnolens og effekt av terapeutisk, produkt forlenget.

* Se beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

De rapporterte bivirkningene hypotensjon, respirasjonsdepresjon og bradykardi representerer medisinske konsepter som omfatter en gruppe hendelser (se fotnote 1 - 3 under tabell 1). Forekomsten av de som er rapportert hos minst 1 % av pasientene som fikk remimazolam, vises i tabell 2 nedenfor etter alvorlighetsgrad:

Tabell 2: Utvalgte bivirkninger

Bivirkning Rapportert bivirkningsbegrep	Mild	Moderat	Alvorlig
Bradycardi			
Bradycardi	6,1%	3,7%	0,3%
Hjerterate redusert	1,2%	0,6%	0%
Hypotensjon			
Blodtrykk redusert	18%	2,1%	0%
Hypotensjon	14,8%	9,7%	0,6%
Gjennomsnittlig arteriestrykk redusert	3%	0,1%	0%
Prosedural hypotensjon	2,5%	0,6%	0%
Respirasjonsdepresjon			
Oksygenmetting redusert	3,7%	0,7%	0,3%
Hypoksi	3%	0,3%	0%

Andre spesielle populasjoner*Eldre og pasienter med ASA-PS klasse III-IV**Kardio-respiratoriske forekomster*

I kontrollerte studier i generell anestesi hadde pasienter ≥ 65 år en høyere frekvens av hendelser gruppert under begrepene hypotensjon (64,2 % mot 35,4 %) respirasjonsdepresjon (11,6 % mot 5,8 %) og bradykardi (19 % mot 4,5 %) enn pasienter under 65 år. Pasienter med ASA-PS III-IV viste også høyere forekomst av hypotensjon (70,2 % mot 32,6 %) og respirasjonsdepresjon (15,7 % mot 2,4 %) og bradykardi (18,1 % mot 6,9 %) enn pasienter med ASA-PS I-II (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forlenget sedasjon

I kontrollerte studier i generell anestesi hadde pasienter ≥ 65 år en høyere frekvens av forekomster gruppert under termen legemiddeffekt forlenget (11 % mot 2,3 %) enn pasienter under 65 år. Pasienter med ASA-PS III-IV viste også høyere frekvenser av forlenget legemiddeffekt (12,7 % mot 1,2 %) enn pasienter med ASA-PS I-II (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Respirasjonsdepresjon (hypoksi/redusert oksygenmetning) ble rapportert hos 2 av 8 pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og 1 av 3 med alvorlig nedsatt leverfunksjon som deltok i en dedikert klinisk studie som vurderte remimazolam ved nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Vedlegg V](#).

4.9 OverdoseringSymptomer

Symptomene på en overdose av remimazolam forventes å være en forlengelse av de farmakologiske virkningene og kan vise seg ved ett eller flere av følgende tegn hypotensjon, bradykardi, og respirasjonsdepresjon.

Håndtering av overdose

Pasientens vitale tegn bør overvåkes og støttetiltak bør startes etter behov, basert på pasientens kliniske tilstand, inkludert sikring av luftveier, sikring av tilstrekkelig ventilasjon og etablering av tilstrekkelig intravenøs tilgang. Spesielt kan pasienter trenge symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske effekter eller effekter på sentralnervesystemet.

Flumazenil, en spesifikk benzodiazepinreseptorantagonist, er indisert for fullstendig eller delvis reversering av sedative effekter av benzodiazepiner og kan brukes i situasjoner der en overdose med remimazolam er kjent eller mistenkt.

Flumazenil er ment som et supplement til, ikke som en erstatning for, korrekt behandling av benzodiazepinoverdose. Flumazenil vil kun reversere effekter forårsaket av benzodiazepin, men vil ikke reversere effektene av andre samtidig brukte legemidler, f.eks. opioider.

Pasienter behandlet med flumazenil bør overvåkes for tilbakevendende sedasjon, respirasjonsdepresjon og andre gjenværende benzodiazepineffekter i en passende periode etter behandling. Men siden eliminasjonshalveringstiden til flumazenil er omtrent den samme som for remimazolam, er risikoen for tilbakevendende sedasjon etter administrasjon av flumazenil lav.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, hypnotika og sedativa, ATC-kode: N05CD14.

Virkningsmekanisme

Remimazolam er et svært korttidsvirkende benzodiazepinsedativ/hypnotisk. Effekten av remimazolam på sentralnervesystemet er avhengig av dosen som administreres intravenøst og tilstedeværelse eller fravær av andre legemidler. Remimazolam binder seg til benzodiazepin-områder på gamma-amino-smørsyre type A [GABA_A]-reseptorer med høy affinitet, mens karboksylsyremetabolitten (CNS7054) har omtrent 300 ganger lavere affinitet for disse reseptorene. Remimazolam viser ikke klar selektivitet mellom subenheter av GABA_A -reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Den primære farmakodynamiske effekten av remimazolam er sedasjon og hypnose.

Sedasjon observeres fra enkle bolusdoser på 0,05 til 0,075 mg/kg hos friske unge voksne, med innsettende effekt i løpet av 1 til 2 min etter dosering. Induksjon av mild til moderat sedasjon er forbundet med plasmanivåer på rundt 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Tap av bevissthet sees ved doser på 0,1 mg/kg (hos eldre) eller 0,2 mg/kg (hos frisk unge voksne) og er forbundet med plasmakonsentrasjoner på rundt 0,65 $\mu\text{g/ml}$. Under opprettholdelse av anestesi er plasmakonsentrasjoner av remimazolam vanligvis i området av 1 $\mu\text{g/ml}$ når remifentanyl ble ko-administrert. Tiden det tok for å bli helt våken var 10 min for 0,075 mg/kg med remimazolam.

Remimazolam kan forårsake anterograd amnesi etter administrasjon. Dette forhindrer at pasienter husker hendelser som oppstår under prosedyren.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av remimazolam var basert på to sentrale studier CNS7056-022 og ONO-2745-05 hos voksne pasienter (i alderen 20 til 91 år) i ASA-PS I-IV som gjennomgikk blandede elektive operasjoner. Databasen for remimazolam omfattet i tillegg ytterligere propofol-kontrollerte kliniske studier i hjertekirurgi (CNS7056-010 og CNS7056-011).

ONO-2745-05: Dette er en fase IIb/III flersenter, randomisert, parallell-gruppe studie av remimazolam sammenliknet med propofol hos kirurgiske pasienter klassifisert som ASA klasse I eller II som gjennomgår generell anestesi, utført i Japan. Remimazolam ble administrert i en dose på 6 (n=158)

eller 12 mg/kg/t (n=156) medkontinuerlig intravenøs infusjon inntil tap av bevissthet. Etter tap av bevissthet, ble kontinuerlig intravenøs infusjon ved en dose på 1 mg/kg/t startet, deretter ble infusjonsraten justert som egnet (maksimal tillatt dose, 2 mg/kg/t) basert på overvåking av individuelle pasienter inntil slutten av operasjonen.

CNS7056-022: Dette var en europeisk, bekreftende studie for å etablere ikke-inferiør effektivitet og superior stabilitet av remimazolam sammenliknet med propofol for induksjon og vedlikehold av generell anestesi under elektrokirurgi hos pasienter klassifisert som ASA klasse III eller IV. Pasienter ble tilfeldig tildelt til remimazolam- (n=270) eller propofol-armen (n=95). Remimazolam ble administrert i en dose på 6 mg/min i 3 min, etterfulgt av 2,5 mg/min i 7 min og 1,5 mg/min i ytterligere 10 min. Deretter ble generell anestesi opprettholdt med en infusjonsrate på 1 mg/min med justeringer mellom 0,7-2,5 mg/min basert på den generelle tilstanden til individuelle pasienter inntil slutten av operasjonen.

De primære endepunktene i de avgjørende kliniske studiene ble definert som:

- Prosent av vedlikeholdstid for generell anestesi med Narcotrend indeks (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Funksjonell kapasitet som en generell anestesi som vurdert med en kompositt av 3 variabler: «intraoperativ oppvåkning eller tilbakekalling», «krav for redningssedasjon med andre sedativer» og «kroppsbevegelse» (ONO-2745-05).

Det primære endepunktet ble nådd i begge kliniske studier (se tabell 3). Alle doser med remimazolam var ikke-inferiøre til propofol.

Tabell 3. Primære endepunkter fra avgjørende kliniske studier

	CNS7056-022			ONO-2745-05	
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Kapasitet som generell anestesi	-	-	100 %	100 %	100 %
Gjennomsnittlig tid Narcotrend Index ≤ 60	95 %	99 %	-	-	-

Induksjonsdose 6 mg/min (1), 6 mg/kg/t (2) eller 12 mg/kg/t (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

I CNS7056-022, hemodynamisk stabilitet, vurdert som absolutt eller relativ hypotensjon og vasopressorbruk, var et hoved sekundært endepunkt. Dette ble vurdert i løpet av perioden før start av operasjon og er summert opp i tabell 4. Remimazolam-behandlede pasienter hadde færre forekomster av gjennomsnittlig arterietrykk (*mean arterial pressure*, MAP) av 1 min. under 65 mmHg og færre vasopressordoseringsforekomster.

Tabell 4: Sekundære endepunkter i fase 3 klinisk studie CNS7056-022

Endepunkt	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP <65 mmHg innen start av IMP til 15 minutter etter første hudinjeksjon i 1 minutt, antall hendelser Gjennomsnittlig ± Standard avvik CI 95 % Median (minimum, maksimum) Forskjell av LS (least square means) mellom behandlinger (CI 95 %)	 6,62 ± 6,604 (5,83 til 7,41) 5 (2, 10)	 8,55 ± 8,944 (6,75 til 10,4) 6 (3, 11)
Norepinefrin-bruk Norepinephrin-boluser eller infusjon eller kontinuerlig infusjon i 2 minutter, antall hendelser Gjennomsnittlig ± Standardavvik CI 95 % Median (minimum, maksimum) Forskjell av LS mellom behandlinger (CI 95 %)	 14,06 ± 13,540 (12,4 til 15,7) 12 (0, 63)	 19,86 ± 14,560 (16,9 til 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg OG/ELLER Norepinefrin-bruk Antall forekomsterr Gjennomsnittlig ± Standardavvik CI 95 % Median (minimum, maksimum) Forskjell på LS mellom behandlinger (CI 95 %)	 20,68 ± 16,444 (18,7 til 22,6) 21 (0, 68)	 28,41 ± 17,468 (24,9 til 31,9) 30 (0, 75)

IMP = medisinsk undersøkelsesprodukt [investigational medicinal product]; MAP = gjennomsnittlig arteriestrykk

Profilen til remimazolam vedrørende innsettende effekt og oppvåkning ble karakterisert ved tid-til-hendelse sekundære endepunkter som ble vurdert i de avgjørende kliniske studiene. I hver studie var tid til restitusjon litt lenger i remimazolam-gruppen enn i propofol-gruppen (tabell 5).

Tabell 5: Induksjons- og bedringsendepunkter i 3 kliniske studier

Median tid	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Induksjonsendepunkter					
- Tid til tap av bevissthet	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Pasienter (n)	268	95	150	150	75
CI 95 %	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	IA	IA	IA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	IA	IA	IA
Min; maks	IA	IA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Restitusjonsendepunkter					
Tid fra stopp av IMP [§] - administrasjon til					
- Estubasjon	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Pasienter (n)	263	95	150	150	75
CI 95 %	11 – 13 min	10 – 12 min	IA	IA	IA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	IA	IA	OA
Min; maks	IA	IA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Oppvåkning [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Pasienter (n)	257	95	150	150	75
CI 95 %	13 – 17 min	10 – 13 min	IA	IA	IA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	IA	IA	IA
Min; maks	IA	IA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientering ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Pasienter (n)	262	95	149	149	75
CI 95 %	47 – 61 min	27 – 33 min	IA	IA	IA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	IA	IA	IA
Min; maks	IA	IA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Modifisert Aldrete-score ≥ 9	53 min	37 min			
Pasienter (n)	260	94			
CI 95 %	44 – 58 min	28 – 45 min	IA	IA	IA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
...Min; maks	IA	IA			
- Utskriving fra operasjonsrom			25 min	25 min	16 min
Pasienter (n)			150	150	75
CI 95%	IA	IA	IA	IA	IA
Q1; Q3			IA	IA	IA
Min; maks			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Induksjonsdoser remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/t eller (3) 12 mg/kg/t, (4) propofoldose ekvipotent til remimazolam

ONO-2745-05: åpner øyner; CNS7056-022: respons til verbal kommando (MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05: oppgir fødselsdato; CNS7056-022: orientering til sted, tid, situasjon og person

§ Medisinsk forsøksprodukt

Klinisk sikkerhet

Forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger i de propofol-kontrollerte studiene var 90,7 % i gruppene med lav induksjonsdose remimazolam, 83,7 % i gruppene med høy induksjonsdose remimazolam og 92,5 % i propofol-gruppene. Spesielt var forekomsten av hemodynamiske bivirkninger lavere for remimazolam-dosegruppene sammenliknet med propofol-gruppene (tabell 6).

Tabell 6: Antall pasienter med hemodynamisk ustabilitets bivirkninger i propofol-kontrollerte kliniske studier

Totalt antall pasienter	remimazolam N=671	propofol N=226
Antall pasienter med hendelser		
Hypotensjon n (n/N %) [95 %CI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradycardi n (n/N %) [95 %CI]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Byfavo i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved generell anestesitilstand (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Remimazolam administreres intravenøst.

Distribusjon

Remimazolam har en gjennomsnittlig distribusjonshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på 0,5 til 2 min. Dets distribusjonsnolum (V_d) er 0,9 l/kg. Remimazolam og dets hovedmetabolitt (CNS7054) viser moderat (~90 %) binding til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

Biotransformasjon

Remimazolam er et esterlegemiddel som raskt omformes til en farmakologisk inaktiv karboksylsyremetabolitt (CNS7054) av CES-1, hovedsakelig lokalisert i leveren.

Remimazolam metaboliseres hovedsaklig ved omdannelse til CNS7054, som deretter i liten grad metaboliseres ytterligere ved hydroksylering og glukuronidering. Konvertering til CNS7054 blir mediert av karboksylesteraser i leveren (hovedsakelig type 1A), uten at cytokrom P450-enzymen bidrar noe særlig.

In vitro-studier har ikke vist tegn på at remimazolam eller CNS7054 hemmer cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 og CYP2C8. Det er ingen induksjon av de viktigste induserbare P450-isoenzymene 1A2, 2B6 og 3A4 hos mennesker. *In vitro*-studier viste ingen klinisk relevant påvirkning av CES-hemmere og substrater på metabolisme av remimazolam. Remimazolam var ikke et relevant substrat for en rekke transportproteiner for medikamenter hos mennesker (OATP1B1, OATP1B3, BCRP og MDR1 (=P-glykoprotein)). Det samme gjelder for CNS7054, testet for MRP2-4. CNS7054 ble derimot funnet å være et substrat av MDR1 og BCRP. Ingen eller ingen relevant hemming av transportproteinene for medikamenter hos mennesker, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP eller MDR1, ble observert med remimazolam eller CNS7054.

Eliminasjon

Remimazolam har en gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2\beta}$) på 7 til 11 minutter. Den simulerte kontekstsensitive halveringstiden etter en infusjon på 4 t er $6,6 \pm 2,4$ minutter. Clearance er høy (68 ± 12 l/t) og ikke relatert til kroppsvekt. Hos friske personer utskilles minst 80 % av dosen med remimazolam i urinen som CNS7054 innen 24 timer. Kun spor (< 0,1 %) av uendret remimazolam påvises i urin.

Linearitet

Remimazolam-dose versus remimazolam maks. plasmakonsentrasjon (C_{maks}) og total eksponering ($AUC_{0-\infty}$) antyder et dose-proporsjonalt forhold hos frivillige mennesker i doseområdet 0,01–0,5 mg/kg.

Spesiell populasjon

Eldre

Det er ingen signifikant effekt av alder på farmakokinetikken til remimazolam (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til remimazolam ble ikke endret hos pasienter med mild til endestadiumsnyresykdom som ikke krevde dialyse (inkludert pasienter med $GFR < 15$ ml/min) (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon resulterte i redusert clearance og som følge av dette, forlenget restitusjon fra sedasjon (se pkt. 4.2 og 4.8).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering og gentoksisitet. Følgende uønskede hendelser ble ikke observert i kliniske studier, men ble sett hos dyr infusert med doseringsløsningen i konsentrasjoner som ligner på de som ble brukt i klinisk praksis: primærlesjoner på grunn av mekanisk irritasjon av karveggen under punksjonsprosedyren kan forverres ved konsentrasjoner av remimazolam over 1 til 2 mg/ml (infusjon) eller over 5 mg/ml under bolusadministrasjon.

Reproduksjon og utvikling

Reproduksjonstoksisitetsstudier utført på maksimalt tolerert dosenivå viste ingen påvirkning på mannlig eller kvinnelig fertilitet og på parametere for reproduksjonsfunksjon. I embryotoksisitetsstudier hos rotter og kaniner, selv ved de høyeste dosenivåene, som viste toksisitet hos mor, ble det bare observert marginale embryotoksiske effekter (redusert fostervekt og litt økte forekomster av tidlige og totale resorpsjoner). Remimazolam og dets hovedmetabolitt utskilles i morsmelk hos rotter, kaniner og sauer. Den inaktive hovedmetabolitten CNS7054 ble påvist i plasmaet hos kaninunger som dier. Hos lam som dier resulterte oral administrasjon av remimazolam-tilsatt melk i ubetydelig biotilgjengelighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dekstran 40 til injeksjon
Laktosemonohydrat
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Inkompatibilitet mellom Byfavo og samtidig administrerte oppløsninger kan føre til utfelling/turbiditet som kan forårsake okklusjon av vaskulært tilgangssted. Byfavo er uforenlig med Ringers laktatoppløsning (også kjent som sammensatt natriumlaktatoppløsning eller Hartmanns oppløsning),

Ringers acetatertoppløsning og Ringers bikarbonisert oppløsning til infusjon og andre alkaliske oppløsninger siden løseligheten til produktet er lav ved pH 4 eller høyere.

Dette legemidlet må ikke blandes eller bli administrert samtidig gjennom samme infusjonsslange med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

4 år

Bruksstabilitet etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt vist i 24 timer ved 20 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstitusjon/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold ved bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type 1 hetteglass med en kork (bromobutylgummi) og forsegling (aluminium) med grønn flip-off-hette av polypropylen.

Pakningsstørrelse: 10 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Rekonstituering og fortynning av produktet skal utføres ved bruk av aseptiske teknikker. Etter at det er åpnet skal innholdet av hetteglasset brukes umiddelbart (pkt. 6.3).

Instruksjoner for rekonstituering

Byfavo skal rekonstitueres ved å tilsette 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon og virvle forsiktig inntil pulveret er fullstendig oppløst. Rekonstituerte Byfavo vil være klar og fargeløs til lett gul. Oppløsningen skal kastes hvis det observeres synlige partikler eller misfarging.

Innstruksjoner for fortynning

For administrasjon må den rekonstituerte løsningen fortynnes videre. Det egnede volum av rekonstituert remimazolam-løsning må trekkes tilbake fra hetteglasset (glassene) og tilsettestil en sprøyte eller infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)-løsning for injeksjon for å oppnå en endelig konsentrasjon av 1-2 mg/ml remimazolam (tabell 7).

Table 7: Fortynningsinstruksjoner

Rekonstituert løsning	Endelig konsentrasjon 2 mg/ml	Endelig konsentrasjon 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstituert med 10 ml)	Fortynne 10 ml rekonstituert løsning med 15 ml natriumklorid (0,9 %)-løsning for injeksjon	Fortynne 10 ml rekonstituert løsning med 40 ml natriumklorid (0,9 %)-løsning for injeksjon

For instruksjoner om administrasjon, se pkt. 4.2.

Administrasjon med andre væsker

Når Byfavo rekonstitueres og fortynnes i natriumklorid (0,9 %), som beskrevet ovenfor, er kompatibiliteten vist med:

glukose 5 % w/v intravenøs infusjon,

glukose 20 % w/v infusjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 0,45 % w/v og glukose 5 % w/v infusjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 0,9 % w/v intravenøs infusjon,

Ringers løsning (natriumklorid 8,6 g/l, kaliumklorid 0,3 g/l, kalsiumkloriddihydrat 0,33 g/l)

Dette legemidlet må ikke blandes eller administreres sammen gjennom samme infusjonsslange med andre legemidler enn de væskene beskrevet i dette avsnittet.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Tyskland

Tlf.: +800 4453 4453

e-post: info@paion.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/20/1505/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon, tilpasset den internasjonale fødselsdagen.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Byfavo 20 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
remimazolam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder remimazolambesilat tilsvarende 20 mg remimazolam.
Konsentrasjon etter rekonstituering: 2,5 mg/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Dekstran 40 til injeksjon, laktosemonohydrat, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget for holdbarheten til det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/20/1505/001 Pakke med 10 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

12 ml hetteglass av glass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Byfavo 20 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
remimazolam
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Etter rekonstituering: 2,5 mg/ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Byfavo 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
remimazolam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder remimazolambesilat tilsvarende 50 mg remimazolam.
Konsentrasjon etter rekonstituering (5 mg/ml)
Konsentrasjon eller fortynning: 1 eller 2 mg/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Dekstran 40 til injeksjon, laktosemonohydrat, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP
Les pakningsvedlegget for holdbarheten til det rekonstituerte legemidlet.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/20/1505/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
--

12 ml hetteglass av glass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)
--

Byfavo 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)
remimazolam

i.v. etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Informasjon til pasienten

Byfavo 20 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning remimazolam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se slutten av pkt. 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Byfavo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Byfavo
3. Hvordan Byfavo blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Byfavo blir oppbevart
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Byfavo er og hva det brukes mot

Byfavo er et legemiddel som inneholder virkestoffet remimazolam. Remimazolam tilhører en gruppe stoffer som kalles benzodiazepiner.

Byfavo er et beroligende middel som gis før prøvetaking eller en medisinsk prosedyre for å få deg til å føle deg avslappet og søvnig (sedert).

2. Hva du må vite før du blir gitt Byfavo

Bruk ikke Byfavo:

- dersom du er allergisk overfor remimazolam eller andre benzodiazepiner (som midazolam) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).
- dersom du har en ustabil form for en tilstand kalt myasthenia gravis (muskelsvakhet) der brystmuskulene som hjelper deg med å puste blir svekket

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Byfavo hvis du har en alvorlig sykdom eller tilstand og spesielt hvis:

- du har svært lavt eller svært høyt blodtrykk eller har en tendens til å besvime
- du har hjerteproblemer, spesielt langsom og/eller uregelmessig (arytmisk) puls
- du har pusteproblemer, inkludert kortpustethet
- du har alvorlige leverproblemer.
- du har en tilstand kalt myasthenia gravis der musklene dine er svake
- du tar rekreative stoffer på regulær basis eller du har hatt problemer med stoffbruk tidligere.

Byfavo kan forårsake midlertidig tap av minne. Legen din vil undersøke deg før du forlater sykehuset eller klinikken og gi deg nødvendige råd.

Barn og ungdom

Byfavo skal ikke gis til pasienter under 18 år fordi det ikke har blitt testet hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Byfavo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt om:

- opioider (inkludert smertestillende midler som morfin, fentanyl og kodein eller visse hostedempende legemidler eller legemidler brukt som substitusjonsbehandling)
- antipsykotika (legemidler for behandling av visse psykiatriske lidelser)
- angstdempende midler (beroligende midler eller legemidler som reduserer angst)
- legemidler som forårsaker sedasjon (for eksempel temazepam eller diazepam)
- antidepressiva (legemidler for å behandle depresjon)
- visse antihistaminer (legemidler for å behandle allergier)
- visse antihypertensiva (legemidler for å behandle høyt blodtrykk)

Det er viktig å fortelle lege eller sykepleier hvis du tar andre legemidler, siden bruk av flere enn ett legemiddel samtidig kan endre virkningene av legemidlene.

Inntak av Byfavo sammen med alkohol

Alkohol kan endre effekten av Byfavo. Snakk med lege eller sykepleier:

- om hvor mye alkohol du vanligvis drikker eller hvis du har hatt problemer med alkoholbruk.

Ikke drikk alkohol de siste 24 timene før du blir gitt Byfavo.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Byfavo hvis du er gravid eller tror du kan være gravid. Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid eller tror du kan være gravid.

Hvis du ammer, må du ikke amme de første 24 timene etter at du har fått dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Byfavo gjør deg søvnig, glemsom og påvirker evnen til å konsentrere deg. Selv om disse effektene går raskt over, må du ikke kjøre bil og betjene maskiner før disse effektene er helt borte. Spør lege om når du kan kjøre eller bruke maskiner igjen.

Byfavo inneholder dekstran 40 til injeksjon

Dette legemidlet inneholder 79,13 mg dekstran 40 til injeksjon i hvert hetteglass. Ved sjeldne tilfeller kan dekstran forårsake alvorlige allergiske reaksjoner. Dersom du har pustebesvær eller opphovning eller føler deg nær ved å besvime, skal du søke medisinsk hjelp umiddelbart.

3. Hvordan Byfavo blir gitt

Legen din vil bestemme riktig dose for deg.

Åndedrettet ditt, pulsen din og blodtrykket ditt vil bli overvåket under prosedyren, og legen vil justere dosen om nødvendig.

En lege eller sykepleier vil gi deg Byfavo som en injeksjon i venen (blodåren) før og under prøvetakingen eller den medisinske prosedyren. Byfavo blandes med steril saltvannsløsning for å lage en oppløsning før den brukes.

Etter prosedyren

Legen eller sykepleieren vil holde et øye med deg en stund etter sedasjonen for å forsikre seg at du føler deg vel og er i form til å gå hjem.

Dersom du blir gitt for mye Byfavo

Dersom du får for mye Byfavo, kan du få følgende symptomer:

- du kan føle deg svimmel
- du kan bli forvirret
- du kan føle deg søvnig
- du kan få uklart syn eller ha ufrivillige øyebevegelser (dansende øyne)
- du kan bli urolig
- du kan føle deg svak
- blodtrykket ditt kan falle
- hjerterytmen din kan bli langsommere
- pusten din kan bli langsam og kort
- du kan miste bevisstheten

Legen din vet hvordan du skal behandles.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (*kan berøre mer enn 1 av 10 brukere*)

- Lavt blodtrykk
- Uvanlig langsam eller kort pust (og lavt oksygennivå i blodet)

Vanlige (*kan berøre opptil 1 av 10 brukere*)

- Hodepine
- Svimmelhet
- Langsom puls
- Kvalme
- Oppkast

Mindre vanlige (*kan berøre opptil 1 av 100 brukere*)

- Føle seg søvnig
- Kuldefornemmelse
- Frysninger
- Hikke

Ikke kjent (*hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data*)

- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever uønskede hendelser. Dette gjelder også uønskede hendelser som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om uønskede hendelser direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om uønskede hendelser bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Byfavo

Helsepersonell på sykehuset eller klinikken er ansvarlige for å oppbevare dette legemidlet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassetiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har blitt vist i 24 t ved 20 - 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fremgangsmåten for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold ved bruk brukerens ansvar (se SmPC pkt. 6.3).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler eller misfarging.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Byfavo

- Virkestoff er remimazolam. Hvert hetteglass inneholder remimazolambesilat tilsvarende 20 mg remimazolam. Etter rekonstituering inneholder hver ml 2,5 mg remimazolam.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Dekstran 40 til injeksjon
 - Laktosemonohydrat
 - Saltsyre
 - Natriumhydroksid

Se avsnitt 2 «Byfavo inneholder dekstran 40 til injeksjon».

Hvordan Byfavo ser ut og innholdet i pakningen

Byfavo er et hvitt til off-white pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser

Pakke med 10 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Tilvirker

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Byfavo 20 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

KUN TIL INTRAVENØS BRUK

Må rekonstitueres før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Les preparatomtalen (SmPC) nøye før bruk.

Remimazolam skal kun administreres av helsepersonell med erfaring innen sedasjon. Pasienten skal overvåkes gjennom hele prosedyren av én av helsepersonellet som ikke er involvert i utførelsen av prosedyren, og som har som eneoppgave å overvåke pasienten. Alt personell må være opplært i påvisning og håndtering av luftveisobstruksjon, hypoventilasjon og apné, inkludert å opprettholde frie luftveier, gi ventilasjonstøtte og kardiovaskulær gjenopplivning. Pasientens respirasjons- og hjertefunksjon må overvåkes kontinuerlig. Legemidler for gjenoppliving og alders- og størrelsestilpasset utstyr for å gjenopprette frie luftveier og pose/ventil/maske-ventilering må være umiddelbart tilgjengelig. En benzodiazepinantagonist (flumazenil, et legemiddel for å motvirke effektene av remimazolam) må være umiddelbart tilgjengelig for bruk.

Instruksjoner for rekonstituering

Merk: Streng aseptisk teknikk må brukes under håndtering, klargjøring og bruk av Byfavo.

For å rekonstituere, bruk en steril nål og en 10 ml steril sprøyte, fjern hetten på hetteglasset, punkter korken på hetteglasset i en vinkel på 90° og tilsett 8,2 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, og styr saltløsningen mot veggen av hetteglasset. Roter hetteglasset forsiktig til innholdet er helt oppløst. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar og fargeløs til lysegul. Hetteglasset gir en sluttkonsentrasjon på 2,5 mg/ml remimazolam.

Den rekonstituerte oppløsningen må inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Hvis det finnes partikler eller misfarging, skal oppløsningen kastes.

Den rekonstituerte oppløsningen er kun til engangsbruk. Alle ubrukte deler må destrueres i henhold til lokale krav.

Uforlikeligheter

Byfavo er uforenlig med Ringers laktatoppløsning (også kjent som sammensatt natriumlaktatoppløsning eller Hartmanns oppløsning), Ringers acetatertoppløsning og Ringers bikarbonisert oppløsning til infusjon.

Etter konstituering kan dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt nedenfor.

Kompatibiliteter

Rekonstituert Byfavo har vist seg å være kompatibel med følgende i.v.-væsker når administrert gjennom samme i.v.-linje:

- glukose (5 %) oppløsning til injeksjon
- glukose (20 %) oppløsning til injeksjon
- glukose (5 %) – natriumklorid (0,45 %) oppløsning til injeksjon
- Ringers løsning
- natriumklorid (0,9 %) oppløsning til injeksjon

Kompatibilitet med andre i.v.-væsker har ikke blitt evaluert.

Holdbarhet

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt demonstrert i 24 timer ved 20 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fremgangsmåten for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold ved bruk brukerens ansvar.

Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Informasjon til pasienten

Byfavo 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning remimazolam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se slutten av pkt. 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Byfavo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Byfavo
3. Hvordan Byfavo blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Byfavo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Byfavo er og hva det brukes mot

Byfavo er et legemiddel som inneholder virkestoffet remimazolam.

Dette er et av en gruppe legemidler som kalles benzodiazepiner. Byfavo gis for å få deg til å miste bevisstheten (sove) mens du undergår en operasjon.

2. Hva du må vite før du blir gitt Byfavo

Bruk ikke Byfavo:

- dersom du er allergisk overfor remimazolam eller andre benzodiazepiner (som midazolam) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).
- dersom du har en ustabil form for en tilstand kalt myasthenia gravis (muskelsvakhet) der brystmuskulene som hjelper deg med å puste blir svekket

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Byfavo hvis du har en alvorlig sykdom eller tilstand og spesielt hvis:

- du har svært lavt eller svært høyt blodtrykk eller har en tendens til å besvime
- du har hjerteproblemer, spesielt langsom og/eller uregelmessig (arytmisk) puls
- du har pusteproblemer, inkludert kortpustethet
- du har alvorlige leverproblemer
- du har en tilstand kalt myasthenia gravis der musklene dine er svake
- du tar rekreative stoffer på regulær basis eller du har hatt problemer med stoffbruk tidligere.

Byfavo kan forårsake midlertidig tap av minne. Legen din vil undersøke deg før du forlater sykehuset eller klinikken og gi deg nødvendige råd.

Noen pasienter som gjennomgår kirurgiske operasjoner kan oppleve plutselig mental forvirring (delirium) etter operasjonen. Dette er mer vanlig hos pasienter som har hatt store operasjoner, er eldre,

har hukommelsesproblemer, er eksponert for anestesi/sedasjon som er dyp og/eller i en lang periode eller har infeksjoner. Pasienter med delirium kan finne at det er vanskelig å følge en samtale, noen ganger bli forvirret mer enn andre, bli opphisset og rastløs eller søvnig og veldig langsam, og ha livlige drømmer eller hører lyder eller stemmer som ikke finnes. Legen din vil vurdere din tilstand og arrangere den behandlingen som er nødvendig.

Benzodiazepiner forårsaker noen ganger virkninger som er det motsatt av det legemidlet er tiltenkt å gjøre. Du kan høre disse henvist til som «paradoksale effekter». De inkluderer f.eks. aggressiv oppførsel, opphisselse, engstelse. De er mer vanlige hos eldre folk når de får høye doser av legemidlet eller når legemidlet gis raskt.

Barn og ungdom

Byfavo skal ikke gis til pasienter under 18 år fordi det ikke har blitt testet hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Byfavo

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt om:

- opioider (inkludert smertestillende midler som morfin, fentanyl og kodein eller visse hostedempende legemidler eller legemidler brukt som substitusjonsbehandling)
- antipsykotika (legemidler for behandling av visse psykiatriske lidelser)
- angstdempende midler (beroligende midler eller legemidler som reduserer angst)
- legemidler som forårsaker sedasjon (for eksempel temazepam eller diazepam)
- antidepressiva (legemidler for å behandle depresjon)
- visse antihistaminer (legemidler for å behandle allergier)
- visse antihypertensiva (legemidler for å behandle høyt blodtrykk)

Det er viktig å fortelle lege eller sykepleier hvis du tar andre legemidler, siden bruk av flere enn ett legemiddel samtidig kan endre virkningene av legemidlene.

Inntak av Byfavo sammen med alkohol

Alkohol kan endre effekten av Byfavo. Snakk med lege eller sykepleier om hvor mye alkohol du vanligvis drikker eller hvis du har hatt problemer med alkoholbruk.

Ikke drikk alkohol de siste 24 timene før du blir gitt Byfavo.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke Byfavo hvis du er gravid eller tror du kan være gravid. Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid eller tror du kan være gravid.

Hvis du ammer, må du ikke amme de første 24 timene etter at du har fått dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Byfavo gjør deg søvnig, glemsom og påvirker evnen til å konsentrere deg. Selv om disse effektene går raskt over, må du ikke kjøre bil og betjene maskiner før disse effektene er helt borte. Spør lege om når du kan kjøre eller bruke maskiner igjen.

Byfavo inneholder dekstran 40 til injeksjon

Dette legemidlet inneholder 198 mg dekstran 40 til injeksjon i hvert hetteglass. Ved sjeldne tilfeller kan dekstran forårsake alvorlige allergiske reaksjoner. Dersom du har pustebesvær eller opphovning eller føler deg nær ved å besvime, skal du søke medisinsk hjelp umiddelbart.

3. Hvordan Byfavo blir gitt

Legen din vil bestemme riktig dose for deg.

Åndedrettet ditt, pulsen din og blodtrykket ditt vil bli overvåket under prosedyren, og legen vil justere dosen om nødvendig.

En lege eller sykepleier vil gi deg Byfavo som en injeksjon i venen (blodåren) før og under operasjon. Byfavo blandes med steril natriumkloridløsning for å lage en oppløsning før den brukes. Du kan trenge flere legemidler for å holde deg sovende og smertefri, med godt åndedrett og et stabilt blodtrykk. Legen din vil avgjøre hvilke legemidler du trenger.

Tid til oppvåkning eller slutten av administrasjon er forventet å være 12–15 min.

Etter prosedyren

Legen eller sykepleieren vil holde et øye med deg en stund etter sedasjonen for å forsikre seg at du føler deg vel og er i form til å gå hjem.

Dersom du blir gitt for mye Byfavo

Dersom du får for mye Byfavo, kan du få følgende symptomer:

- blodtrykket ditt kan falle
- hjerterytmen din kan bli langsommere
- pusten din kan bli langsam og kort

Legen din vet hvordan du skal behandles.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får dem.

Svært vanlige (*kan berøre mer enn 1 av 10 brukere*)

- Langsom puls
- Lavt blodtrykk
- Føle seg kvalm (kvalme)
- Kaste opp (oppkast)

Vanlige (*kan berøre opptil 1 av 10 brukere*)

- Føle seg opphisset
- Hodepine
- Føle seg svimmel
- Uvanlig langsam eller kort pust (og lavt oksygennivå i blodet)
- Langvarig søvnighet eller er bevisstløs etter operasjonen
- Frysninger

Mindre vanlige (*kan berøre opptil 1 av 100 brukere*)

- Hikke
- Unormal plassering av tungen i munnen (høyere, mot ganen og lenger bak i munnen enn vanlig)
- Kuldefornemmelse

Ikke kjent (*hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data*)

- Plutselig, alvorlig allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever uønskede hendelser. Dette gjelder også uønskede hendelser som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om uønskede hendelser direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om uønskede hendelser bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Byfavo

Helsepersonell på sykehuset eller klinikken er ansvarlige for å oppbevare dette legemidlet.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne medisinen etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og hetteglassetiketten. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har blitt vist i 24 t ved 20 - 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fremgangsmåten for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold ved bruk brukerens ansvar (se SmPC pkt. 6.3).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager synlige partikler eller misfarging.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Byfavo

- Virkestoff er remimazolam. Hvert hetteglass inneholder remimazolambesilat tilsvarende 50 mg remimazolam. Etter rekonstituering inneholder hver ml 5 mg remimazolam som blir videre fortynnet før bruk. Legen vil bestemme den nøyaktige mengden som er riktig for deg.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Dekstran 40 til injeksjon
 - Laktosemonohydrat
 - Saltsyre
 - Natriumhydroksid

Se avsnitt 2 «Byfavo inneholder dekstran 40 til injeksjon».

Hvordan Byfavo ser ut og innholdet i pakningen

Byfavo er et hvitt til off-white pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Pakningsstørrelser

Pakke med 10 hetteglass

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Tilvirker

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere

informasjon om dette legemidlet.

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Byfavo 50 mg pulver til konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

KUN TIL INTRAVENØS BRUK

Må rekonstitueres og videre fortynnes før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

Les preparatomtalen (SmPC) nøye før bruk.

Remimazolam må kun gis på sykehus eller tilstrekkelig utstyrte behandlingsenter av leger opplært i anestesi.

Sirkulasjons- og respiratoriske funksjoner skal konstant overvåkes (f.eks. EKG, pulsoksimetri) og, fasiliteter for opprettholdelse av patente luftveier, kunstig ventilasjon og annen gjenoppliving fasiliteter må være umiddelbart tilgjengelig til enhver tid.

Bruksanvisning

Generelle forholdsregler

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. Rekonstituering og fortynning av produktet skal utføres ved bruk av aseptiske teknikker. Etter at det er åpnet skal innholdet av hetteglasset brukes umiddelbart (SmPC pkt. 6.3). For å unngå krystallisering, skal nålen settes inn ved en 45–60°-vinkel med åpningen til nålespissen vendende opp (dvs. bort fra stopperen), noen ganger henvist til som «skrå opp». En liten mengde trykk påføres, og vinkelen økes gradvis mens nålen går inn i hetteglasset. Nålen skal være i en 90°-vinkel akkurat når nåleskråkanten passerer gjennom stopperen.

Instruksjoner for rekonstituering

Byfavo skal rekonstitueres ved å tilsette 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon og virvle forsiktig inntil pulveret er fullstendig oppløst. Rekonstituerte Byfavo vil være klar og fargeløs til lett gul. Oppløsningen skal kastes hvis det observeres synlige partikler eller misfarging.

Innstruksjoner for fortynning

For administrasjon må den rekonstituerte løsningen fortynnes videre. Det egnede volum av rekonstituert remimazolam-løsning må trekkes tilbake fra hetteglasset (glassene) og tilsettes til en sprøyte eller infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)-løsning for injeksjon for å oppnå en endelig konsentrasjon av 1-2 mg/ml remimazolam (tabell 1).

Table 1: Fortynningsinstruksjoner

Rekonstituert løsning	Endelig konsentrasjon 2 mg/ml	Endelig konsentrasjon 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstituert med 10 ml)	Fortynne 10 ml rekonstituert løsning med 15 ml natriumklorid (0,9 %)-løsning for injeksjon	Fortynne 10 ml rekonstituert løsning med 40 ml natriumklorid (0,9 %)-løsning for injeksjon

Administrasjon med andre væsker

Når Byfavo rekonstitueres og fortynnes i natriumklorid (0,9 %), som beskrevet ovenfor, er kompatibiliteten vist med:

glukose 5 % w/v intravenøs infusjon,

glukose 20 % w/v infusjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 0,45 % w/v og glukose 5 % w/v infusjonsvæske, oppløsning,

natriumklorid 0,9 % intravenøs infusjon,

Ringers løsning (natriumklorid 8,6 g/l, kaliumklorid 0,3 g/l, kalsiumkloriddihydrat 0,33 g/l)

Dette legemidlet må ikke blandes eller administreres sammen gjennom samme infusjonsslange med andre legemidler enn de væskene beskrevet i dette avsnittet.

Uforlikeligheter

Inkompatibilitet mellom Byfavo og samtidig administrerte oppløsninger kan føre til utfelling/turbiditet som kan forårsake okklusjon av vaskulært tilgangssted. Byfavo er uforenlig med Ringers laktatoppløsning (også kjent som sammensatt natriumlaktatoppløsning eller Hartmanns oppløsning), Ringers acetatertoppløsning og Ringers bikarbonisert oppløsning til infusjon og andre alkaliske oppløsninger siden løseligheten til produktet er lav ved pH 4 eller høyere.

Dette legemidlet må ikke blandes eller bli administrert samtidig gjennom samme infusjonsslange med andre legemidler enn de som er angitt i «Administrasjon med andre væsker».

Bruksstabilitet etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet har blitt vist i 24 timer ved 20 °C til 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/rekonstitusjon/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og forhold ved bruk brukerens ansvar.

Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.