

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Byfavo 20 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder remimazolambesylat svarende til 20 mg remimazolam.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2,5 mg remimazolam.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 79,13 mg dextran 40 til injektion.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Remimazolam er indiceret til proceduremæssig sedation hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Remimazolam må kun administreres af sundhedspersoner, der har erfaring med sedation. Patienten bør overvåges under hele proceduren af en separat sundhedsperson, der ikke er med til at udføre selve proceduren, og hvis eneste opgave er at overvåge patienten. Dette personale skal være uddannet i detektion og håndtering af luftvejsobstruktion, hypoventilation og apnø, herunder opretholdelse af åbne luftveje, understøttende ventilation og kardiovaskulær genoplivning. Patientens vejrtræknings- og hjertefunktion skal overvåges kontinuert. Genoplivningsmidler og alders- og størrelsessvarende udstyr til sikring af åbne luftveje og pose/ventil/maske-ventilation skal være inden for umiddelbar rækkevidde. Et benzodiazepin-antidot (flumazenil) skal være tilgængeligt til umiddelbar anvendelse.

Dosering

Remimazolam bør titreres individuelt til en effektiv dosis, der giver det ønskede sedationsniveau og minimerer bivirkninger (se tabel 1). Yderligere doser kan administreres efter behov for at inducere eller vedligeholde det ønskede sedationsniveau. Der bør gå mindst 2 minutter inden administration af en supplerende dosis, så den sedative effekt kan vurderes fuldt ud. Hvis 5 doser remimazolam inden for 15 minutter ikke giver det ønskede sedationsniveau, bør et yderligere eller et andet sedativ overvejes. Remimazolam er forbundet med en hurtigt indsættende og hurtigt aftagende sedationsvirkning. I kliniske forsøg sås maksimal sedation 3-3,5 minutter efter den initiale bolus, og patienten var helt vågen 12-14 minutter efter den sidste dosis remimazolam.

Samtidig administration af opioider øger den sedative effekt af remimazolam og nedsætter den ventilatoriske respons på kuldioxid-stimulation (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabel 1: Doseringsvejledning hos voksne*

	Voksne < 65 år	Ældre ≥ 65 år og/eller med ASA-PS[#] III-IV og/eller legemsvægt < 50 kg
Proceduremæssig sedation med opioid**	<u>Induktion</u> Administrer opioid* Vent 1-2 min Initialdosis: Injektion: 5 mg (2 ml) over 1 min Vent 2 min <u>Vedligeholdelse/titrering</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) over 15 sek. Den maksimale samlede dosis, der er administreret i de kliniske forsøg, er 33 mg.	<u>Induktion</u> Administrer opioid* Vent 1-2 min Initialdosis: Injektion: 2,5-5 mg (1-2 ml) over 1 min Vent 2 min <u>Vedligeholdelse/titrering</u> Injektion: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) over 15 sek. Den maksimale samlede dosis, der er administreret i de kliniske forsøg, er 17,5 mg.
Proceduremæssig sedation uden opioid	<u>Induktion</u> Injektion: 7 mg (2,8 ml) over 1 min Vent 2 min <u>Vedligeholdelse/titrering</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) over 15 sek. Den maksimale samlede dosis, der er administreret i de kliniske forsøg, er 33 mg.	<u>Induktion</u> Injektion: 2,5-5 mg (1-2 ml) over 1 min Vent 2 min <u>Vedligeholdelse/titrering</u> Injektion: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) over 15 sek. Den maksimale samlede dosis, der er administreret i de kliniske forsøg, er 17,5 mg.

* For administration til patienter, der samtidig får opioider, CNS-depressiva, alkohol eller benzodiazepiner, se pkt. 4.4.

** F.eks. 50 mikrogram fentanyl eller en passende reduceret dosis hos ældre eller svækkede patienter. For fentanyl doser, der er administreret i kliniske forsøg, se pkt. 5.1.

Fysisk status iht. American Society of Anesthesiologists

Særlige populationer

Ældre, patienter med fysisk status iht. American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) og patienter med en legemsvægt < 50 kg

Ældre patienter med ASA-PS III-IV kan være mere følsomme over for effekten af sedativa. Inden administration af remimazolam er det derfor særligt relevant at foretage en omhyggelig vurdering af almentilstanden hos patienter ≥ 65 år og/eller med ASA-PS III-IV, navnlig hvis de har lav legemsvægt (< 50 kg), når der træffes beslutning om individualiserede dosisjusteringer hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, uanset sværhedsgrad (herunder patienter med en glomerulær filtrationshastighed [GFR] < 15 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Det metaboliserende enzym for remimazolam (carboxylesterase-1 [CES-1]) findes fortrinsvis i leveren, og *clearance* af remimazolam påvirkes ved stigende stadier af nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let (Child-Pugh-score 5-6) eller moderat (Child-Pugh-score 7-9) nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 10-15 (data fra kun 3 forsøgspatienter)) kan den kliniske effekt være mere udtalt og vare

længere end hos raske personer. Det er ikke nødvendigt at justere dosis, men man skal være meget opmærksom på timingen af titreringsdoserne, idet remimazolam bør titreres forsigtigt til opnåelse af effekt hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Remimazolams sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Remimazolam er til intravenøs anvendelse. Inden brug skal remimazolam rekonstitueres med 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration og om administration sammen med andre væsker, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Ustabil myastenia gravis.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kardiorespiratoriske bivirkninger

Der er rapporteret om kardiorespiratoriske bivirkninger ved brug af remimazolam, herunder respirationsdepression, bradykardi og hypotension. Administration af remimazolam kan være forbundet med en forbigående stigning i hjertefrekvens (10-20 slag pr. minut), der starter allerede 30 sekunder efter doseringsstart (svarende til tiden til maksimal koncentration af remimazolam), hvorefter effekten aftager inden for ca. 30 minutter efter endt administration. Stigningen i hjertefrekvens er sammenfaldende med et fald i blodtrykket, hvilket kan forstyrre QT-intervallet korrigeret for hjertefrekvens, så der ses en lille QTcF-forlængelse i de første par minutter efter dosering.

Der skal tages særligt hensyn til ældre patienter (≥ 65 år), patienter med nedsat vejrtræknings- og/eller hjertefunktion og patienter med et ringere almenhelbred (se pkt. 4.2).

Samtidig brug af opioider

Samtidig brug af remimazolam og opioider kan medføre dyb sedation, respirationsdepression, koma og død. Hos patienter med længerevarende brug af opioider bør der udvises forsigtighed; det bør ikke antages, at disse effekter dæmpes (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af alkohol/CNS-depressiva

Samtidig brug af remimazolam og alkohol og/eller CNS-depressiva bør undgås. Indtagelse af alkohol bør undgås i 24 timer inden administration af remimazolam. Sådant samtidig anvendelse kan potentielt øge de kliniske effekter af remimazolam, herunder muligvis svær sedation og klinisk relevant respirationsdepression (se pkt. 4.5).

Kronisk brug af benzodiazepiner

Patienter, der er i kronisk behandling med benzodiazepiner (f.eks. mod søvnløshed eller angst), kan udvikle tolerans over for den sedative effekt af remimazolam. En større kumulativ dosis remimazolam kan derfor være påkrævet for at opnå det ønskede sedationsniveau. Det anbefales at følge titreringsregimet i pkt. 4.2 og foretage optitrering ud fra patientens sedationsrespons, indtil den ønskede sedationsdybde opnås (se pkt. 4.5).

Overvågning

Remimazolam bør kun administreres af sundhedspersoner, der har erfaring med sedation, og som ikke er med til at udføre selve proceduren, på en klinik, hvor der er komplet udstyr til overvågning og understøttelse af patientens respirations- og hjerte-kar-funktion. De pågældende sundhedspersoner skal være tilstrækkeligt uddannet i at genkende og håndtere de forventede bivirkninger, herunder respiratorisk og kardial genoplivning (se pkt. 4.2). Patienten bør overvåges tæt under og efter proceduren for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. Lægen bør også være opmærksom på, hvor lang tid det typisk tager for en patient at komme sig over virkningen af remimazolam og samtidigt opioid, der er anvendt i de kliniske forsøg (se pkt. 5.1), og at dette kan variere fra patient til patient. Patienterne bør overvåges tæt, indtil de er kommet sig tilstrækkeligt ifølge sundhedspersonernes vurdering.

Amnesi

Remimazolam kan forårsage anterograd amnesi. Hvis amnesien varer ved, kan den skabe problemer hos ambulante patienter, der skal udskrives efter interventionen. Når patienterne har fået remimazolam, bør de vurderes og først udskrives fra hospitalet eller klinikken af deres læge, når de har fået relevant rådgivning og støtte.

Nedsat leverfunktion

Den kliniske effekt kan være mere udtalt og vare længere hos patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af reduceret *clearance* (se pkt. 5.2). Der skal tages særligt hensyn til timingen af titreringsdoserne (se pkt. 4.2). Disse patienter kan være mere tilbøjelige til at få respirationsdepression (se pkt. 4.8).

Myasthenia gravis

Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af remimazolam til en patient med myasthenia gravis (se pkt. 4.3).

Stofmisbrug og fysisk afhængighed

Remimazolam kan potentielt medføre misbrug og afhængighed. Dette bør tages i betragtning ved ordination eller administration af remimazolam, hvis der er formodning om øget risiko for forkert anvendelse eller misbrug.

Hjælpesoffer

Dextran

Hvert hætteglas af dette lægemiddel indeholder 79,13 mg dextran 40 til injektion. Dextraner kan forårsage anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner hos nogle patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner

Remimazolam metaboliseres af CES type 1A. Der er ikke gennemført nogen lægemiddelinteraktionsstudier *in vivo*. *In vitro*-data er opsummeret i pkt. 5.2.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner

Øget sedation ved samtidig brug af CNS-depressiva og opioider

Samtidig administration af remimazolam og opioider eller CNS-depressiva, herunder alkohol, medfører typisk øget sedation og kardiorespiratorisk depression. Eksempler herpå omfatter opiatderivater (anvendt som analgetika, hostestillende middel eller substitutionsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner (anvendt som anxiolytika eller hypnotika), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat; sedative antidepressiva, ældre H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensiva.

Samtidig brug af remimazolam og opioider kan medføre dyb sedation og respirationsdepression. Patienterne bør overvåges for respirationsdepression og med hensyn til sedationsdybde (se pkt. 4.2 og 4.4).

Alkoholindtagelse bør undgås i 24 timer før administration af remimazolam, da alkohol kan øge den sedative effekt af remimazolam markant (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af remimazolam til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsforanstaltning bør Byfavo undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om remimazolam og dets hovedmetabolit (CNS7054) udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyr viser, at remimazolam og CNS7054 udskilles i mælk (se nærmere i pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes; derfor bør administration af remimazolam hos ammende mødre undgås. Hvis det er nødvendigt at administrere remimazolam, anbefales det at lade være med at amme i 24 timer efter administrationen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om remimazolams indvirkning på fertiliteten. I dyreforsøg sås ingen indvirkning på parring eller fertilitet ved brug af remimazolam (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Remimazolam påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Inden patienterne får remimazolam, skal de have at vide, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før virkningen har fortaget sig helt. En læge bør ud fra restitutionsdataene fra det pivotale kliniske forsøg vurdere, hvornår patienten kan tage hjem eller genoptage sine almindelige aktiviteter (se pkt. 5.1). Det anbefales, at patienterne får passende rådgivning og støtte, når de kommer hjem efter udskrivelse (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der er set hos patienterne ved brug af intravenøst remimazolam, er hypotension (37,2 %), respirationsdepression (13,1 %) og bradykardi (6,8 %). Der skal træffes sikkerhedsforanstaltninger til håndtering af disse bivirkninger i klinisk praksis (se pkt. 4.4).

Oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der er observeret ved brug af intravenøst remimazolam til proceduremæssig sedation i kontrollerede kliniske forsøg og efter markedsføring af lægemidlet, er vist i tabel 2 nedenfor klassificeret efter MeDRA-systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering præsenteres bivirkningerne efter faldende alvorlighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger

Immunsystemet Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion
Nervesystemet Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Hovedpine Svimmelhed Somnolens
Hjertesygdomme Almindelig	Bradykardi ^{1*}
Vaskulære sygdomme Meget almindelig	Hypotension ^{2*}
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig Ikke almindelig	Respirationsdepression ^{3*} Hikke
Mave-tarm-kanalen Almindelig Almindelig	Kvalme Opkastning
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig Ikke almindelig	Kulderystelser Kuldefølelse

¹ Bradykardi omfatter følgende identificerede hændelser: bradykardi, sinusbradykardi og nedsat hjerterefrekvens.

² Hypotension omfatter følgende identificerede hændelser: hypotension, diastolisk hypotension, nedsat blodtryk, nedsat systolisk blodtryk og nedsat diastolisk blodtryk.

³ Respirationsdepression omfatter følgende identificerede hændelser: hypoksi, nedsat respirationsfrekvens, respiratorisk acidose, bradypnø, dyspnø, nedsat iltmætning, unormale vejrtrækningslyde, hypopnø, respirationsdepression og respirationsinsufficiens.

* Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De indberettede bivirkninger hypotension, respirationsdepression og bradykardi repræsenterer medicinske hændelser, der omfatter en gruppe af bivirkninger (se fodnote 1-3 under tabel 2); incidensen af de bivirkninger, der er rapporteret hos mindst 1 % af de remimazolam-behandlede patienter, er vist efter sværhedsgrad i tabel 3 nedenfor:

Tabel 3: Udvalgte bivirkninger

Bivirkning Betegnelse på indberettet bivirkning	Let	Moderat	Svær
Bradykardi			
Bradykardi	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotension			
Hypotension	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolisk hypotension	8,7 %	0	0
Respirationsdepression			
Hypoksi	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Nedsat respirationsfrekvens	1,5 %	0,4 %	0

Andre særlige populationer

Ældre patienter og/eller patienter med ASA-PS III-IV

Ved proceduremæssig sedation i kontrollerede forsøg sås en højere forekomst hos patienter ≥ 65 år end hos patienter under 65 år af bivirkninger inden for hypotension (47,0 % vs. 33,3 %) og inden for respirationsdepression (22,8 % vs. 9,0 %). Der sås også en højere forekomst hos patienter med ASA-PS III-IV end hos patienter med ASA-PS I-II af hypotension (43,6 % vs. 35,6 %) og respirationsdepression (17,6 % vs. 11,8 %). Højere alder og højere ASA-PS var ikke forbundet med en højere forekomst af bradykardi. Se også pkt. 4.2 og 4.4.

Patienter med nedsat leverfunktion

Der blev rapporteret om respirationsdepression (hypoksi/nedsat iltmætning) hos 2 ud af 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og hos 1 ud af 3 forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion, der var inkluderet i et dedikeret forsøg til vurdering af remimazolam hos patienter med nedsat leverfunktion. Se også pkt. 4.2.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på en remimazolam-overdosis forventes at være en udvidelse af lægemidlets farmakologiske virkninger og kan omfatte et eller flere af følgende tegn og symptomer: svimmelhed, forvirring, dødsghed, sløret syn eller nystagmus, uro, svaghed, hypotension, bradykardi, respirationsdepression og koma.

Behandling ved overdosering

Patientens vitale tegn bør overvåges, og understøttende foranstaltninger bør igangsættes baseret på patientens kliniske tilstand, herunder sikring af åbne luftveje, sikring af tilstrækkelig ventilation og etablering af tilstrækkelig intravenøs adgang. Patienterne kan navnlig have brug for symptomatisk behandling af kardiorespiratoriske virkninger eller påvirkning af centralnervesystemet.

Flumazenil, der er en specifik benzodiazepin-receptor-antagonist, er indiceret til fuldstændig eller delvis revertering af den sedative effekt af benzodiazepiner og kan anvendes i situationer, hvor en overdosis af remimazolam er kendt eller formodet.

Flumazenil anvendes som et supplement til og ikke som en erstatning for relevant behandling ved benzodiazepin-overdosis. Flumazenil vil kun revertere den benzodiazepin-inducerede effekt og ikke effekten af andre samtidige lægemidler, f.eks. opioider.

Patienter, der behandles med flumazenil, bør overvåges for resedation, respirationsdepression og andre residuale benzodiazepin-effekter i et passende stykke tid efter behandling. Da eliminationshalveringstiden for flumazenil er omtrent den samme som for remimazolam, er risikoen for resedation efter administration af flumazenil imidlertid lav.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, hypnotica og sedativa, ATC-kode: N05CD14.

Virkningsmekanisme

Remimazolam er et ultrakorttidsvirkende benzodiazepin-sedativ. Remimazolams CNS-effekter afhænger af den intravenøst administrerede dosis og af tilstedeværelse eller fravær af andre lægemidler. Remimazolam binder til benzodiazepin-sites på gammaaminosmørsyre type A [GABA_A]-receptorer med høj affinitet, mens dets carboxylsyremetabolit (CNS7054) har ca. 300 gange lavere affinitet for disse receptorer. Remimazolam udviser ikke klar selektivitet mellem GABA_A -receptorundertyper.

Farmakodynamisk virkning

Den primære farmakodynamiske effekt af remimazolam er sedation.

Der ses sedation, når der startes med enkeltbolusdoser på 0,05-0,075 mg/kg hos raske unge voksne, med indsættende virkning 1-2 min efter administration. Induktion af let til moderat sedation er forbundet med et plasmaniveau på ca. 0,2 µg/ml. Bevidsthedstab ses ved doser på 0,1 mg/kg (ældre) eller 0,2 mg/kg (raske unge voksne) og er forbundet med en plasmakoncentration på ca. 0,65 µg/ml. Dybden og varigheden af og restitutionen efter sedation afhænger af dosen. Tiden til fuldt vågentilstand var 10 min for 0,075 mg/kg remimazolam.

Remimazolam kan forårsage anterograd amnesi efter administration, hvilket forhindrer patienterne i at huske hændelser, der sker under proceduren. Data fra Brice-spørgeskemaer fra 743 remimazolam-behandlede patienter, der blev vurderet 10 minutter efter deres fulde opvågningen samt én dag efter proceduren, viser, at 76 % af patienterne ikke havde nogen erindring om proceduren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Remimazolams virkning er blevet vurderet i to centrale studier (CNS7056-006 og CNS7056-008) hos voksne patienter (18-95 år) med ASA-PS I-III, der skulle have foretaget hhv. koloskopi og bronkoskopi. Sikkerhedsdatabasen for remimazolam omfattede desuden et dedikeret studie af sikkerhed og virkning hos patienter med ASA-PS III/IV (CNS7056-015).

CNS7056-006 og CNS7056-008 er to dobbeltblindede, randomiserede, aktiv- og placebo-kontrollerede kliniske fase 3-studier hos voksne patienter, der skulle have foretaget hhv. koloskopi og bronkoskopi. Alle patienter fik fentanyl som analgetikum før og under proceduren (50 eller 75 µg eller en reduceret dosis hos ældre/svækkede patienter og om nødvendigt supplerende doser på 25 µg med mindst 5 minutters mellemrum (højst 200 µg)). Patienterne blev randomiseret til remimazolam, til midazolam doseret iht. lokalt godkendt dosering (USA) eller til placebo med midazolam som nødmedicin efter investigators skøn.

Remimazolam- og placebo-grupperne var dobbeltblindede, mens midazolam-gruppen var ublindt, da der var forskellige doseringsregimer for midazolam. Efter forudbehandling med fentanyl for at opnå analgesi fik patienterne en initial dosis på 5,0 mg (2 ml) remimazolam eller matchende placebo over 1 minut eller 1,75 mg midazolam over 2 minutter (eller 1,0 mg midazolam hos patienter, der var ≥ 60 år eller svækkede eller kronisk syge). For remimazolam- og placebo-grupperne var supplerende doser på 2,5 mg (1 ml) med mindst 2 minutters mellemrum tilladt, indtil der var opnået tilstrækkelig sedation, samt efter behov for at opretholde sedation. For midazolam var det tilladt at give supplerende

doser på 1,0 mg over 2 minutter med 2 minutters mellemrum (eller 0,5 mg hos patienter, der var ≥ 60 år eller svækkede eller kronisk syge) for at opnå og opretholde tilstrækkelig sedation.

Antallet af administrerede tillægssdoser og samlede doser af remimazolam, midazolam som nødmedicin og fentanyl fremgår af tabel 4.

Tabel 4: Antal tillægssdoser og samlede doser af remimazolam, midazolam som nødmedicin og fentanyl i kliniske fase 3-studier til vurdering af intravenøst remimazolam (sikkerhedssæt)

Parameter (middelværdi \pm standardafvigelse)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (midazolam som nødmedicin) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (midazolam som nødmedicin) (N = 59)
Antal tillægssdoser af forsøgslægemidlet	2,2 \pm 1,6	3,0 \pm 1,1	5,1 \pm 0,5	2,6 \pm 2,0	2,8 \pm 1,6	4,1 \pm 0,8
Samlet antal doser af forsøgslægemidlet [mg]	10,5 \pm 4,0	3,9 \pm 1,4	0	11,5 \pm 5,1	3,2 \pm 1,5	0
Samlet antal doser af midazolam som nødmedicin [mg]	0,3 \pm 2,1	3,2 \pm 4,0	6,8 \pm 4,2	1,3 \pm 3,5	2,6 \pm 3,0	5,9 \pm 3,7
Samlet antal doser af fentanyl [μ g]	88,9 \pm 21,7	106,9 \pm 32,7	121,3 \pm 34,4	81,9 \pm 54,3	107,0 \pm 60,6	119,9 \pm 80

Sikkerhedssættet består af alle randomiserede patienter, der har fået forsøgslægemidlet, uanset mængde.

Det primære effektmål (en vellykket procedure) var defineret ved opfyldelse af alle nedenstående punkter:

- Gennemførelse af koloskopi- eller bronkoskopi-proceduren OG
- Ingen behov for nødmedicin til sedation OG
- Behov for højst 5 doser forsøgslægemiddel i et 15-minutters vindue (for midazolam: behov for højst 3 doser i et 12-minutters vindue).

Der sås statistisk signifikant højere succesrater, hvad angår forskellen mellem remimazolam og placebo ($p < 0,0001$; tabel 5 og 6). Sammenligningerne mellem remimazolam og midazolam er deskriptive, og der blev ikke udført signifikanstest. I det dedikerede studie til undersøgelse af sikkerhed og virkning hos patienter med ASA-PS III/IV (CNS7056-015) sås tilsvarende resultater, idet succesraterne for proceduren var 27/32 (84,4 %) for remimazolam og 0 % for placebo.

Tabel 5: Succesraterne for procedurerne i kliniske fase 3-forsøg med intravenøst remimazolam ved en procedurevarighed < 30 minutter (intent-to-treat-sættet)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsgruppe	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (midazolam som nødmedicin) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (midazolam som nødmedicin) (N = 58)
Vellykket procedure [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Mislykket procedure [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Administreret nødmedicin til sedation [N]	9	63	55	38	37	53
For mange doser inden for tidsrum [N]	17	55	42	10	10	10
Procedure ikke gennemført [N]	7	2	1	9	5	3

Intent-to-treat-analysesættet omfatter alle randomiserede patienter.

Tabel 6: Succesraterne for procedurerne i kliniske fase 3-forsøg med intravenøst remimazolam ved en procedurevarighed ≥ 30 minutter (intent-to-treat-sættet)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsgruppe	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (midazolam som nødmedicin) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (midazolam som nødmedicin) (N = 5)
Vellykket procedure [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Mislykket procedure [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Administreret nødmedicin til sedation [N]	1	3	2	11	2	4
For mange doser inden for tidsrum [N]	1	1	2	4	0	0
Procedure ikke gennemført [N]	0	0	0	0	0	0

Intent-to-treat-analysesættet omfatter alle randomiserede patienter.

Virkningsindtrædelses- og restitutionsprofilen for remimazolam var kendetegnet ved de sekundære effektmål (tid til hændelse), der blev vurderet i de to fase 3-studier (CNS7056-006 og CNS7056-008). Tiden til start af proceduren var kortere ($p < 0,01$) i remimazolam-gruppen end i den gruppe, der fik placebo (og midazolam som nødmedicin) (tabel 7). Tiden til restitution vises i forhold til procedurevarighed (tabel 8 og 9).

Tabel 7: Tiden til start af procedure i kliniske fase 3-studier med intravenøst remimazolam (intent-to-treat-sættet)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsgruppe	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam som nødmedicin)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam som nødmedicin)
Antal patienter i analysen	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

Intent-to-treat-analysesættet omfatter alle randomiserede patienter.

Tabel 8: Tid til restitution i kliniske fase 3-forsøg med intravenøst remimazolam ved en procedurevarighed < 30 minutter (intent-to-treat-sættet)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsgruppe	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam som nødmedicin)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam som nødmedicin)
Tid til fuldt vågen-tilstand ¹ efter sidste dosis (minutter)						
Antal patienter i analysen	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 udskrivelsesklar ² efter sidste dosis (minutter)						
Antal patienter i analysen	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 normaltilstand ³ efter sidste dosis (timer)						
Antal patienter i analysen	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

Note¹: Fuldt vågen-tilstand defineres som den første af tre på hinanden følgende MOAA/S-scorer (*Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation*) på 5 efter start af sidste dosis forsøgslægemiddel eller nødmedicin.

Note²: Udskrivelsesklar blev vurderet ved en gangtest.

Note³: Dato og tidspunkt for "normaltilstand" efter patientens subjektive vurdering blev registreret via telefonopkald fra forsøgssygeplejersken på dag 4 (+3/-1 dage) efter proceduren.

Intent-to-treat-analysesættet omfatter alle randomiserede patienter.

Tabel 9: Tid til restitution i kliniske fase 3-forsøg med intravenøst remimazolam ved en procedurevarighed ≥ 30 minutter (intent-to-treat-sættet)

Studie	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandlingsgruppe	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam som nødmedicin)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam som nødmedicin)
Tid til fuldt vågen-tilstand ¹ efter sidste dosis (minutter)						
Antal patienter i analysen	1	3	2	30	4	5
Median (95 %-KI)	6,0 (i.r.)	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 udskrivelsesklar ² efter sidste dosis (minutter)						
Antal patienter i analysen	1	3	2	29	4	5
Median (95 %-KI)	58,0 (i.r.)	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 normaltilstand ³ efter sidste dosis (timer)						
Antal patienter i analysen	1	3	2	19	4	3
Median (95 %-KI)	3,3 (i.r.)	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

Note¹: Fuldt vågen-tilstand defineres som den første af tre på hinanden følgende MOAA/S-scorer (*Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation*) på 5 efter start af sidste dosis forsøgslægemiddel eller nødmedicin.

Note²: Udskrivelsesklar blev vurderet ved en gangtest.

Note³: Dato og tidspunkt for "normaltilstand" efter patientens subjektive vurdering blev registreret via telefonopkald fra forsøgssygeplejersken på dag 4 (+3/-1 dage) efter proceduren.

Intent-to-treat-analysesættet omfatter alle randomiserede patienter.

I.r. = ikke relevant

Klinisk sikkerhed

I procedurer under 30 minutter var incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger på hhv. 80,9 %, 90,8 % og 82,3 % i remimazolam-, midazolam- og placebo-gruppen. I procedurer på 30 minutter eller derover var incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger på 87,1 % i remimazolam-gruppen og på 100 % i både midazolam- og placebo-gruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Byfavo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til sedation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Remimazolam administreres intravenøst.

Fordeling

Remimazolam har en gennemsnitlig fordelingshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på 0,5 til 2 min. Dets fordelingsvolumen (V_z) er 0,9 l/kg. Remimazolam og dets hovedmetabolit (CNS7054) udviser moderat (~ 90 %) binding til plasmaproteiner, fortrinsvis albumin.

Biotransformation

Remimazolam er et ester-lægemiddel, der hurtigt konverteres til den farmakologisk inaktive carboxylsyremetabolit (CNS7054) af CES-1, som fortrinsvis findes i leveren.

Den primære metabolisering af remimazolam sker ved konvertering til CNS7054, som så i mindre omfang metaboliseres yderligere ved hydroxylering og glukoronidering. Konverteringen til CNS7054 medieres af carboxylesteraser (primært type 1A) i leveren, med et ubetydeligt bidrag fra cytokrom P450-enzymen.

In vitro-studier har ikke vist evidens for, at remimazolam eller CNS7054 hæmmer cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 og CYP2C8. Der sker ingen induktion af de væsentligste inducerbare P450-isoenzymen 1A2, 2B6 og 3A4 hos mennesker. *In vitro*-studier har ikke vist klinisk relevant indvirkning af CES-hæmmere og -substrater på metaboliseringen af remimazolam. Remimazolam var ikke et relevant substrat for et panel af humane lægemiddeltransportere (OATP1B1, OATP1B3, BCRP og MDR1 (= P-glykoprotein)). Det samme gælder CNS7054, der blev testet for MRP2-4. Til gengæld blev det påvist, at CNS7054 er et substrat for MDR1 og BCRP. Ingen eller ingen relevant hæmning af de humane lægemiddeltransportere OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP og MDR1 sås ved remimazolam eller CNS7054.

Elimination

Remimazolam har en gennemsnitlig eliminationshalveringstid ($t_{1/2\beta}$) på 7-11 minutter. *Clearance* er høj (68 ± 12 l/t) og er ikke relateret til legemsvægt. Hos raske personer udskilles mindst 80 % af remimazolam-dosen i urinen som CNS7054 inden for 24 timer. Der detekteres kun spor (< 0,1 %) af uomdannet remimazolam i urinen.

Linearitet

Remimazolam-dosen vs. remimazolams maksimale plasmakoncentration (C_{\max}) og den totale remimazolam-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) pegede på dosisproportionalitet hos forsøgspersoner inden for dosisintervallet 0,01-0,5 mg/kg.

Særlige populationer

Ældre

Alder har ingen signifikant betydning for farmakokinetikken ved remimazolam, der gives ved proceduremæssig sedation (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken ved remimazolam blev ikke ændret hos patienter med mild til terminal nyresygdom, der ikke krævede dialyse (herunder patienter med $GFR < 15$ ml/min) (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ved svært nedsat leverfunktion sås reduceret *clearance* og dermed forlænget restitution efter sedation (se pkt. 4.2 og 4.8).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdoser og gentagne doser og genotoksicitet. Følgende bivirkninger sås ikke i kliniske studier, men blev observeret hos dyr, der fik infunderet doseringsopløsningen i en koncentration svarende til den, der anvendes i klinisk praksis:

Primære læsioner, der skyldes mekanisk irritation af karvæggen under punkturproceduren, kan forværres ved koncentrationer af remimazolam over 1-2 mg/ml (infusion) eller over 5 mg/ml under bolusadministration.

Reproduktion og udvikling

I studier til vurdering af reproduktionstoksicitet ved den maksimale tolererede dosis sås ingen indvirkning på mandlig og kvindelig fertilitet eller på reproduktionsparametre. I studier til vurdering af embryotoksicitet hos rotter og kaniner sås kun marginale embryotoksiske effekter (reduceret fostervægt og let øget incidens af tidlige og totale resorptioner), selv ved de højeste dosisniveauer, hvor der sås maternel toksicitet. Remimazolam og dets hovedmetabolit udskilles i mælk hos rotter og kaniner. Den inaktive hovedmetabolit CNS7054 blev detekteres i plasma hos diende kaninunger; det vides dog ikke, om remimazolam overføres via mælken til de diende unger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dextran 40 til injektion
Laktosemonohydrat
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Uforligeligheder mellem Byfavo og samtidig administrerede opløsninger kan resultere i udfældning/turbiditet, der kan forårsage okklusion af det vaskulære adgangssted. Byfavo er uforligeligt med Ringer-laktat (også kendt som natriumlaktatopløsning eller Hartmanns opløsning), Ringer-acetat og Ringer-bikarbonat opløsning til infusion og andre alkaliske opløsninger, da produktets opløselighed er lav ved en pH-værdi på 4 eller højere.

Dette lægemiddel må ikke blandes eller administreres samtidigt gennem samme infusionsslange med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år

Brugsstabilitet efter rekonstitution

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1-hætteglas med prop (bromobutylgummi) og forseglings (aluminium) med blå aftrivligt låg af polypropylen.

Pakningsstørrelse: Pakning med 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brugsanvisning

Byfavo skal rekonstitueres under aseptiske forhold inden administration.

Byfavo rekonstitueres ved at tilsætte 8,2 ml 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml).

Den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til bleggul opløsning, der er stort set fri for synlige partikler, og som indeholder 2,5 mg/ml remimazolam. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning. Byfavo er kun til engangsbrug. Når hætteglasset er åbnet, bør indholdet normalt anvendes med det samme (se pkt. 6.3). For instruktioner om administration, se pkt. 4.2.

Administration sammen med andre væsker

Når Byfavo er rekonstitueret i natriumchlorid 0,9 %, er der påvist kompatibilitet med:

5 %-glukoseopløsning (w/v) til intravenøs infusion

20 %-glukoseopløsning (w/v) til infusion

0,45 %-natriumchlorid- (w/v) og 5 %-glukoseopløsning (w/v) til infusion

0,9 %-natriumchloridopløsning (w/v) til intravenøs infusion

Ringers opløsning (natriumchlorid 8,6 g/l, kaliumchlorid 0,3 g/l, kalciumchloriddihydrat 0,33 g/l).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland
Tlf.: +800 4453 4453
E-mail: info@paion.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1505/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Byfavo 50 mg pulver koncentrat til injektions- og infusionavæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder remimazolambesylat svarende til 50 mg remimazolam.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentration 5 mg remimazolam.
Fortynding er påkrævet for at opnå en endelig koncentration på 1-2 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 198 mg dextran 40 til injektion.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Remimazolam 50 mg er indiceret til intravenøs induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Remimazolam må kun indgives på hospitaler og adækvat udstyrede dagbehandlingsafsnit.

Hjerte- og vejrtrækningsfunktion bør overvåges konstant under (f.eks. elektrokardiogram (EKG), pulsoximetri) og opretholdelse af åbne luftveje, kunstig ventilering og andre former for genoplivningsfaciliteter skal til enhver tid være umiddelbart tilgængelige (se pkt. 4.4)

Dosering

Byfavo-dosen bør individualiseres baseret på patientens respons og den anvendte præmedicinering. Der gives som regel opioider som analgetika i kombination med Byfavo.

Induktion af anæstesi

Infusionshastigheden for remimazolam skal indstilles til 6 mg/min og måles i forhold til patientens respons, indtil kliniske tegn viser indsættende anæstesi og kan optitreres til maksimum 12 mg/min i tilfælde, hvor det er nødvendigt.

De fleste voksne patienter vil sandsynligvis have behov for 10-40 mg Byfavo.

Opretholdelse af anæstesi

Anæstesi opretholdes ved at administrere remimazolam som kontinuerlig infusion.

Den anbefalede startdosis til vedligeholdelse af anæstesi er 1 mg/min remimazolam med et interval på 0,1-2,5 mg/min baseret på klinisk vurdering med henblik på opretholdelse af tilfredsstillende anæstesi.

For at opretholde anæstesi kan der under den igangværende infusion gives yderligere bolusdoser på 6 mg over et minut baseret på kliniske behov. Maksimalt tre (3) bolusdoser med mindst 5 minutters mellemrum kan administreres inden for 60 minutter.

Hen mod operationens afslutning (f.eks. 15 minutter før afslutningen) kan remimazolam-dosen nedtitreres for at fremskynde restitution efter effekten af anæstesen.

Særlige populationer

Ældre patienter, patienter med fysisk status iht. American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) III-IV og patienter med en legemsvægt < 50 kg

Ældre patienter og patienter med ASA-PS III-IV kan være mere følsomme over for effekten af anæstetika. Inden administration af remimazolam er det derfor særligt relevant at foretage en omhyggelig vurdering af almentilstanden hos patienter ≥ 65 år og/eller med ASA-PS III-IV, navnlig hvis de har lav legemsvægt (< 50 kg), når der træffes beslutning om individualiserede dosisjusteringer hos disse patienter (se pkt. 4.4). Det bør overvejes at give en startdosis inden for det lavere interval.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, uanset sværhedsgrad (herunder patienter med en glomerulær filtrationshastighed [GFR] < 15 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Det metaboliserende enzym for remimazolam (carboxylesterase-1 [CES-1]) findes fortrinsvis i leveren, og *clearance* af remimazolam påvirkes ved stigende stadier af nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let (Child-Pugh-score 5-6) eller moderat (Child-Pugh-score 7-9) nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 10-15 (data fra kun 3 forsøgspatienter)) kan den kliniske effekt være mere udtalt og vare længere end hos raske personer. Det er ikke nødvendigt at justere dosis, men man skal være meget opmærksom på timingen af titreringsdoserne, idet remimazolam bør titreres forsigtigt til opnåelse af effekt hos disse patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Remimazolams sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til < 18 år ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Andre populationer

Remimazolams sikkerhed og virkning hos patienter, der gennemgår intrakranial kirurgi, og patienter med præeksisterende kognitive forstyrrelser er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Remimazolam er til intravenøs anvendelse. Inden brug skal remimazolam rekonstitueres og fortyndes med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration og om administration sammen med andre væsker, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Ustabil myastenia gravis.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kardiorespiratoriske bivirkninger

Der er rapporteret om kardiorespiratoriske bivirkninger ved brug af remimazolam, herunder respirationsdepression, bradykardi og hypotension. Administration af remimazolam kan være forbundet med en forbigående stigning i hjerterefrekvens (10-20 slag pr. minut), der starter allerede 30 sekunder efter doseringsstart. Stigningen i hjerterefrekvens er sammenfaldende med et fald i blodtrykket, hvilket kan forstyrre QT-intervallet korregeret for hjerterefrekvens, så der ses en lille QTcF-forlængelse i de første par minutter efter dosering.

Der skal tages særligt hensyn til ældre patienter (≥ 65 år), patienter med nedsat vejrtræknings- og/eller hjertefunktion og patienter med et ringere almenhelbred (se pkt. 4.2).

Samtidig brug af opioider

Samtidig brug af remimazolam og opioider kan medføre respirationsdepression, koma og død. Hos patienter med længerevarende brug af opioider bør der udvises forsigtighed; det bør ikke antages, at disse effekter dæmpes (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af alkohol/centralnervesystem- (CNS-) depressiva

Samtidig brug af remimazolam og alkohol og/eller CNS-depressiva bør undgås. Indtagelse af alkohol bør undgås i 24 timer inden administration af remimazolam. Sådan samtidig anvendelse kan potentielt øge de kliniske effekter af remimazolam, herunder respirationsdepression (se pkt. 4.5).

Kronisk brug af CNS-depressiva

Patienter, der er i kronisk behandling med benzodiazepiner (f.eks. mod søvnløshed eller angst), kan udvikle tolerans over for den sedative/hypnotiske effekt af remimazolam. En større kumulativ dosis remimazolam kan derfor være påkrævet for at opnå det ønskede anæstesi-niveau. En lignende effekt kan også observeres med andre CNS-depressiva. Det anbefales at følge titreringsregimet i pkt. 4.2 og foretage optitrering ud fra patientens respons, indtil den ønskede anæstesidybde opnås (se pkt. 4.5).

Overvågning

Remimazolam bør kun administreres af sundhedspersoner, der er uddannet i anæstesi på en klinik, hvor der er komplet udstyr til overvågning og understøttelse af patientens respirations- og hjerte-kar-funktion. De pågældende sundhedspersoner skal være tilstrækkeligt uddannet i at genkende og håndtere de forventede bivirkninger, herunder respiratorisk og kardial genoplivning (se pkt. 4.2). Lægen bør også være opmærksom på, hvor lang tid det typisk tager for en patient at komme sig over virkningen af remimazolam og samtidigt opioid, der er anvendt i de kliniske forsøg (se pkt. 5.1), og at dette kan variere fra patient til patient. Patienterne bør overvåges tæt, indtil de er kommet sig tilstrækkeligt ifølge sundhedspersonernes vurdering.

Amnesi

Remimazolam kan forårsage anterograd amnesi. Hvis amnesien varer ved, kan den skabe problemer hos ambulante patienter, der skal udskrives efter interventionen. Når patienterne har fået remimazolam, bør de vurderes og først udskrives fra hospitalet eller klinikken af deres læge, når de har fået relevant rådgivning og støtte.

Nedsat leverfunktion

Den kliniske effekt kan være mere udtalt og vare længere hos patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af reduceret *clearance* (se pkt. 5.2). Disse patienter kan være mere tilbøjelige til at få respirationsdepression (se pkt. 4.8).

Myasthenia gravis

Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af remimazolam til en patient med myasthenia gravis (se pkt. 4.3).

Stofmisbrug og fysisk afhængighed

Remimazolam kan potentielt medføre misbrug og afhængighed. Dette bør tages i betragtning ved ordination eller administration af remimazolam, hvis der er formodning om øget risiko for forkert anvendelse eller misbrug.

Delirium

Postoperativt delirium og relaterede neuropsykiatriske hændelser forekommer ved en rapporteret hændelsesrate på mellem 4 og 53,3 % i forskellige offentliggjorte forsøg med sedativa eller anæstetika, der anvendes ved kirurgi eller dyb sedation i intensiv behandling. Risikofaktorer omfatter, men er ikke begrænset til, ældre patienter, præeksisterende kognitive forstyrrelser, længde og dybde af anæstesi eller sedation, højere doser af længerevirkende benzodiazepiner, metaboliske lidelser som f.eks. diabetes, elektrolytforstyrrelser, hypoxi, hyperkapni, hypotension og infektioner. Skønt det er uklart, om remimazolam i sig selv kan forårsage eller bidrage til risikoen for postoperativt delirium, bør den laveste effektive dosis anvendes. Hvis der forekommer postoperativt delirium, skal der foruden relevant behandling af selve deliriet, foretages hensigtsmæssig behandling af eventuelle behandlelige risikofaktorer. Patienter bør ikke udskrives, før de har genvundet fuld kognitiv funktion på grund af den potentielle risiko for f.eks. ulykker.

Paradoke reaktioner

Der er rapporteret om forekomst af paradokse reaktioner såsom agitation, ufrivillige bevægelser (herunder toniske/kloniske krampeanfald og muskeltremor), hyperaktivitet, fjendtlighed, vredesreaktion, aggressivitet, affekttilstand og fysisk overfald i forbindelse med benzodiazepiner. Disse reaktioner forekommer typisk hos ældre patienter, ved høje doser, og/eller når injektionen indgives hurtigt.

Forlænget virkning af lægemidlet

Der er observeret forlænget effekt af remimazolam (sedation, tid til orienteringsfunktion) postoperativt hos nogle patienter efter endt administration af remimazolam. Dette forekom hyppigere hos ældre patienter (≥ 65 år), patienter med ASA III-IV og patienter, som fik højere doser af remimazolam i den sidste times anæstesi (se pkt. 4.8.).

Hjælpestoffer

Hvert 50 mg hætteglas af dette lægemiddel indeholder 198 mg dextran 40 til injektion. Dextraner kan forårsage anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner hos nogle patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner

Remimazolam metaboliseres af CES type 1A. Der er ikke gennemført nogen lægemiddelinteraktionsstudier *in vivo*. *In vitro*-data er opsummeret i pkt. 5.2.

Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner

Øget sedation ved samtidig brug af CNS-depressiva og opioider

Samtidig administration af remimazolam og opioider eller CNS-depressiva, herunder alkohol, medfører typisk øget sedation og kardiorespiratorisk depression. Eksempler herpå omfatter opiatderivater (anvendt som analgetika, hostestillende middel eller substitutionsbehandling), antipsykotika, andre benzodiazepiner (anvendt som anxiolytika eller hypnotika), barbiturater, propofol, ketamin, etomidat, sedative antidepressiva, ældre H1-antihistaminer og centralt virkende antihypertensiva.

Samtidig brug af remimazolam og opioider kan medføre dyb sedation og respirationsdepression. Patienterne bør overvåges for respirationsdepression og med hensyn til sedations-/anæstesidybde (se pkt. 4.2 og 4.4).

Alkoholindtagelse bør undgås i 24 timer før administration af remimazolam, da alkohol kan øge den sedative effekt af remimazolam markant (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af remimazolam til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsforanstaltning bør Byfavo undgås under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om remimazolam og dets hovedmetabolit (CNS7054) udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyr viser, at remimazolam og CNS7054 udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes; derfor bør administration af remimazolam hos ammende mødre undgås. Hvis det er nødvendigt at administrere remimazolam, anbefales det at lade være med at amme i 24 timer efter stop af administrationen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om remimazolams indvirkning på fertiliteten. I dyreforsøg sås ingen indvirkning på parring eller fertilitet ved brug af remimazolam (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Remimazolam påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Inden patienterne får remimazolam, skal de have at vide, at de ikke må føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før virkningen har fortaget sig helt. En læge bør vurdere, hvornår patienten kan tage hjem eller genoptage sine almindelige aktiviteter. Det anbefales, at patienterne får passende rådgivning og støtte, når de kommer hjem efter udskrivelse (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der er set hos patienterne ved brug af intravenøst remimazolam til generel anæstesi, er hypotension (51 %), kvalme (22,1 %), opkastning (15,2 %), og bradykardi (12,8 %). Der skal træffes sikkerhedsforanstaltninger til håndtering af hypotension og bradykardi i klinisk praksis (se pkt. 4.4).

Oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der er observeret ved brug af intravenøst remimazolam til generel anæstesi i kontrollerede kliniske forsøg, er vist i tabel 1 nedenfor klassificeret efter MeDRA-systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering præsenteres bivirkningerne efter faldende alvorlighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger

Immunsystemet Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion
Psykiske forstyrrelser Almindelig	Agitation
Nervesystemet Almindelig	Hovedpine Svimmelhed
Hjertesygdomme Meget almindelig	Bradykardi ^{1*}
Vaskulære sygdomme Meget almindelig	Hypotension ^{2*}
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig Ikke almindelig	Respirationsdepression ^{3*} Hikke
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Meget almindelig Ikke almindelig	Kvalme Opkastning Glossoptose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig Almindelig Ikke almindelig	Kulderystelser Forlænget lægemiddeleffekt ^{4*} Hypotermi

¹ Bradykardi omfatter følgende identificerede hændelser: bradykardi, sinusbradykardi og nedsat hjerterefrekvens.

² Hypotension omfatter følgende identificerede hændelser: hypotension, proceduremæssig hypotension, postprocedural hypotension, nedsat blodtryk, nedsat middel arteriestryk, ortostatisk hypotension og ortostatisk intolerans.

³ Respirationsdepression omfatter følgende identificerede hændelser: hypoksi, nedsat respirationsfrekvens, , dyspnø, nedsat iltmætning, hypopnø, respirationsdepression og respirationsforstyrrelse.

⁴ Forlænget effekt af lægemidlet omfatter følgende identificerede hændelser: forsinket restitution efter anæstesi, somnolens og forlænget effekt af terapeutisk lægemiddel.

* Se beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De indberettede bivirkninger hypotension, respirationsdepression og bradykardi repræsenterer medicinske hændelser, der omfatter en gruppe af bivirkninger (se fodnote 1-3 under tabel 1);

incidensen af de bivirkninger, der er rapporteret hos mindst 1 % af de remimazolam-behandlede patienter, er vist efter sværhedsgrad i tabel 2 nedenfor:

Tabel 2: Udvalgte bivirkninger

Bivirkning Betegnelse på indberettet bivirkning	Let	Moderat	Svær
Bradykardi			
Bradykardi	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Nedsat respirationsfrekvens	1,2 %	0,6 %	0 %
Hypotension			
Sænket blodtryk	18 %	2,1 %	0 %
Hypotension	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Nedsat middel arterietryk	3 %	0,1 %	0 %
Proceduremæssig hypotension	2,5 %	0,6 %	0 %
Respirationsdepression			
Nedsat iltmætning	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hypoxi	3 %	0,3 %	0 %

Andre særlige populationer

Ældre patienter og/eller patienter med ASA-PS III-IV

Kardiorespiratoriske hændelser

Ved generel anæstesi i kontrollerede forsøg sås en højere forekomst hos patienter ≥ 65 år end hos patienter under 65 år af bivirkninger inden for hypotension (64,2 % vs. 35,4 %), respirationsdepression (11,6 % vs. 5,8 %) og bradykardi (19 % vs. 4,5 %). Der sås også en højere forekomst hos patienter med ASA-PS III-IV end hos patienter med ASA-PS I-II af hypotension (70,2 % vs. 32,6 %), respirationsdepression (15,7 % vs. 2,4 %) og bradykardi (18,1 % vs. 6,9 %). (se pkt. 4.2 og 4.4).

Forlænget sedation

Ved generel anæstesi i kontrollerede forsøg sås en højere forekomst hos patienter ≥ 65 år end hos patienter under 65 år af bivirkninger inden for betegnelsen forlænget lægemiddeleffekt (11 % vs. 2,3 %). Der sås også en højere forekomst hos patienter med ASA-PS III-IV (12,7 % vs. 1,2%) end hos patienter med ASA-PS I-II af forlænget lægemiddeleffekt (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat leverfunktion

Der blev rapporteret om respirationsdepression (hypoksi/nedsat iltmætning) hos 2 ud af 8 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og hos 1 ud af 3 forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion, der var inkluderet i et dedikeret klinisk forsøg til vurdering af remimazolam hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#)

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på en remimazolam-overdosis forventes at være en udvidelse af lægemidlets farmakologiske virkninger og kan omfatte et eller flere af følgende tegn: hypotension, bradykardi og respirationsdepression.

Behandling ved overdosering

Patientens vitale tegn bør overvåges, og understøttende foranstaltninger bør igangsættes baseret på patientens kliniske tilstand, herunder sikring af åbne luftveje, sikring af tilstrækkelig ventilation og etablering af tilstrækkelig intravenøs adgang. Patienterne kan navnlig have brug for symptomatisk behandling af kardiopulmonale virkninger eller påvirkning af centralnervesystemet.

Flumazenil, der er en specifik benzodiazepin-receptor-antagonist, er indiceret til fuldstændig eller delvis revertering af den sedative effekt af benzodiazepiner og kan anvendes i situationer, hvor en overdosis af remimazolam er kendt eller formodet.

Flumazenil anvendes som et supplement til og ikke som en erstatning for relevant behandling ved benzodiazepin-overdosis. Flumazenil vil kun revertere den benzodiazepin-inducerede effekt og ikke effekten af andre samtidige lægemidler, f.eks. opioider.

Patienter, der behandles med flumazenil, bør overvåges for resedation, respirationsdepression og andre residuale benzodiazepin-effekter i et passende stykke tid efter behandling. Da eliminationshalveringstiden for flumazenil er omtrent den samme som for remimazolam, er risikoen for resedation efter administration af flumazenil imidlertid lav.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psycholeptica, hypnotica og sedativa, ATC-kode: N05CD14.

Virkningsmekanisme

Remimazolam er et ultrakorttidsvirkende benzodiazepin-sedativ/hypnoticum. Remimazolams CNS-effekter afhænger af den intravenøst administrerede dosis og af tilstedeværelse eller fravær af andre lægemidler. Remimazolam binder til benzodiazepin-sites på gammaaminosmørsyre type A [GABA_A]-receptorer med høj affinitet, mens dets carboxylsyremetabolit (CNS7054) har ca. 300 gange lavere affinitet for disse receptorer. Remimazolam udviser ikke klar selektivitet mellem GABA_A -receptorundertyper.

Farmakodynamisk virkning

Den primære farmakodynamiske effekt af remimazolam er sedation og hypnose.

Der ses sedation, når der startes med enkeltbolusdoser på 0,05-0,075 mg/kg hos raske unge voksne, med indsættende virkning 1-2 min efter administration. Induktion af let til moderat sedation er forbundet med et plasmaniveau på ca. 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Bevidsthedstab ses ved doser på 0,1 mg/kg (ældre) eller 0,2 mg/kg (raske unge voksne) og er forbundet med en plasmakoncentration på ca. 0,65 $\mu\text{g/ml}$. Under vedligeholdelse af anæstesi er plasmakoncentrationerne af remimazolam normalt inden for et område på 1 $\mu\text{g/ml}$ ved samtidig administration af remifentanyl. Tiden til fuldt vågen-tilstand var 10 min for 0,075 mg/kg remimazolam.

Remimazolam kan forårsage anterograd amnesi efter administration, hvilket forhindrer patienterne i at huske hændelser, der sker under proceduren.

Klinisk virkning og sikkerhed

Remimazolams virkning er blevet vurderet i to centrale studier (CNS7056-022 og ONO2745-05) hos voksne patienter (20-91 år) med ASA-PS I-IV, der gennemgik blandede kirurgiske procedurer. Databasen for remimazolam omfattede desuden yderligere propofol-kontrollerede studier i forbindelse med hjertekirurgi (CNS7056-010 og CNS7056-011).

ONO-2745-05: Dette var et fase IIb/III multicenter-, randomiseret, parallelgruppestudie udført i Japan til sammenligning af remimazolam og propofol hos kirurgiske patienter vurderet som ASA klasse I

eller II, der gennemgik generel anæstesi. Remimazolam blev administreret i en dosis på 6 (n=158) eller 12 mg/kg/t (n=156) ved kontinuerlig intravenøs infusion indtil bevidsthedstab. Efter bevidsthedstab påbegyndtes kontinuerlig intravenøs infusion ved en dosis på 1 mg/kg/t, hvorefter infusionshastigheden blev justeret efter behov (maksimal tilladt dosis 2 mg/kg/t) baseret på overvågning af de enkelte forsøgspersoners almene tilstand indtil operationens afslutning.

CNS7056-022: Dette var et europæisk bekræftelsesstudie med henblik på at fastslå non-inferior virkning og superior hæmodynamisk stabilitet af remimazolam sammenlignet med propofol til induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi under elektiv kirurgi hos patienter vurderet som ASA klasse III eller IV. Patienterne blev tilfældigt tildelt til remimazolam- (n=270) eller propofol-gruppen (n=95). Remimazolam blev administreret ved en dosis på 6 mg/min i 3 minutter, efterfulgt af 2,5 mg/min i 7 minutter og 1,5 mg/min i yderligere 10 minutter. Generel anæstesi opretholdtes efterfølgende med en infusionsrate på 1 mg/min med justeringer på mellem 0,7-2,5 mg/min baseret på overvågning af de enkelte forsøgspersoners almene tilstand indtil operationens afslutning.

De primære effektmål i de pivotale kliniske studier blev defineret som:

- Procent vedligeholdelsestid af generel anæstesi med Narcotrend-index (NCI) på ≤ 60 (CNS7056-022)
- Funktionsmæssig kapacitet af et generelt anæstetikum vurderet ud fra 3 samlede variable: "intraoperativ opvågning eller hukommelse", "behov for nødmedicin til sedation i form af andre sedativer" og "kropsbevægelse" (ONO-2745-05).

Det primære effektmål blev nået i begge de kliniske studier (se tabel 3). Alle doser af remimazolam var non-inferiore i forhold til propofol.

Tabel 3: Primære effektmål fra pivotale kliniske studier

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Kapacitet som generelt anæstetikum	-	-	100 %	100 %	100 %
Middeltid med Narcotrend-index ≤ 60	95 %	99 %	-	-	-

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

I CNS7056-022 var hæmodynamisk stabilitet, vurderet som absolut eller relativ hypotension og brug af vasopressor, et vigtigt sekundært effektmål. Dette blev vurderet i perioden før start af proceduren og er sammenfattet i tabel 4. Remimazolam-behandlede patienter havde færre hændelser af 1 minuts middel arterietryk (MAP) under 65 mmHg og færre hændelser af vasopressor dosering.

Tabel 4: Sekundære effektmål i klinisk fase 3-studie CNS7056-022

Effektmål	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg inden for start af IMP til 15 minutter efter første hudincision over 1 minut, antal hændelser Middelværdi ± standardafvigelse KI 95 % Median (minimum, maksimum) Forskel på mindste kvadraters gennemsnit mellem behandlinger (95 % KI)	6,62 ± 6,604 (5,83 til 7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,75 til 10,4) 6 (3, 11)
Brug af noradrenalin Noradrenalin-bolusdoser eller infusion eller kontinuerlig infusion over 2 minutter, antal hændelser Middelværdi ± standardafvigelse KI 95 % Median (minimum, maksimum) Forskel på mindste kvadraters gennemsnit mellem behandlinger (95 % KI)	14,06 ± 13,540 (12,4 to 15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9 to 22,8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg OG/ELLER brug af noradrenalin Antal hændelser Middelværdi ± standardafvigelse KI 95 % Median (minimum, maksimum) Forskel på mindste kvadraters gennemsnit mellem behandlinger (95 % KI)	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 = forsøgslægemiddel; MAP = middel arterietryk

Virkningsindtrædelses- og restitutionprofilen for remimazolam var kendetegnet ved de sekundære effektmål (tid til hændelse), der blev vurderet i de pivotale kliniske studier. I hvert studie var effektmålene for tid til restitution en anelse længere i remimazolam-gruppen end i propofol-gruppen (tabel 5).

Tabel 5: Effektmål for induktion og restitution i kliniske fase 3-studier

Mediantid	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ⁶	RMZ ¹² ³	PROP
Effektmål for induktion					
- Tid til bevidsthedstab	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Patienter (n)	268	95	150	150	75
95 % KI	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	I.r.	I.r.	I.r.
Q1, Q3	2,0, 3,3 min	2,5, 3,7 min	I.r.	I.r.	I.r.
Min., maks.	I.r.	I.r.	24, 165 s	30, 170 s	17, 280 s

Mediantid	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ²	RMZ12 ³	PROP
Effektmål for restitution Tid fra stop af administration af IMP [§] til					
- Ekstubation Patienter (n) 95 % KI Q1, Q3 Min., maks.	12 min 263 11 – 13 min 8, 18 min I.r.	11 min 95 10 – 12 min 8, 15 min I.r.	15.5 min 150 I.r. I.r. 3, 104 min	18 min 150 I.r. I.r. 2, 58 min	12 min 75 I.r. I.r. 3, 42 min
- Opvågner [#] Patienter (n) 95 % KI Q1, Q3 Min., maks.	15 min 257 13 – 17 min 9, 26 min I.r.	12 min 95 10 – 13 min 8, 16 min I.r.	12 min 150 I.r. I.r. 1, 87 min	12 min 150 I.r. I.r. 0, 50 min	10 min 75 I.r. I.r. 0, 24 min
- Orientering ^{##} Patienter (n) 95 % KI Q1, Q3 Min., maks.	54 min 262 47 – 61 min 31, 88 min I.r.	30 min 95 27 – 33 min 22, 48 min I.r.	21 min 149 I.r. I.r. 3, 106 min	21 min 149 I.r. I.r. 2, 125 min	14 min 75 I.r. I.r. 4, 86 min
- Modificeret Aldrete score ≥ 9 Patienter (n) 95 % KI Q1, Q3 Min., maks.	53 min 260 44 – 58 min 30, 98 min I.r.	37 min 94 28 – 45 min 21, 88 min I.r.	I.r.	I.r.	I.r.
- Udskrivelse fra operationsstue Patienter (n) 95% KI Q1, Q3 Min., maks.	I.r.	I.r.	25 min 150 I.r. I.r. 4, 144 min	25 min 150 I.r. I.r. 5, 125 min	16 min 75 I.r. I.r. 5, 87 min

Induktionsdoser af remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/t eller (3) 12 mg/kg/t, (4) propofol-doser svarende til remimazolam

ONO-2745-05: åbning af øjne, CNS7056-022: respons på mundtlig besked ((MOAA/S \geq 4)

ONO-2745-05: angiver fødselsdato, CNS7056-022: orientering for sted, tid, situation og person

§ Forsøgslægemiddel

I.r. Ikke relevant

Klinisk sikkerhed

Incidensen af behandlingsrelaterede bivirkninger i de propofol-kontrollerede studier var på hhv. %, 90,7 % i grupperne med lav induktionsdosis af remimazolam, 83,7 % i grupperne med høj induktionsdosis af remimazolam og 92,5 % i propofol-grupperne. Specielt var incidensen af hæmodynamiske bivirkninger lavere for remimazolam-dosisgrupperne i forhold til propofol-grupperne (tabel 6).

Tabel 6: Antal patienter med bivirkninger forbundet med hæmodynamisk instabilitet i propofol-kontrollerede studier

Samlet antal patienter	remimazolam N=671	propofol N=226
Antal patienter med hændelser		
Hypotension n (n/N %) [95 % KI]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,0-72,2]
Bradykardi n (n/N %) [95 % KI]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Byfavo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til generel anæstesi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Remimazolam administreres intravenøst.

Fordeling

Remimazolam har en gennemsnitlig fordelingshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på 0,5 til 2 min. Dets fordelingsvolumen (V_d) er 0,9 l/kg. Remimazolam og dets hovedmetabolit (CNS7054) udviser moderat (~ 90 %) binding til plasmaproteiner, fortrinsvis albumin.

Biotransformation

Remimazolam er et ester-lægemiddel, der hurtigt konverteres til den farmakologisk inaktive carboxylsyremetabolit (CNS7054) af CES-1, som fortrinsvis findes i leveren.

Den primære metabolisering af remimazolam sker ved konvertering til CNS7054, som så i mindre omfang metaboliseres yderligere ved hydroxylering og glukoronidering. Konverteringen til CNS7054 medieres af carboxylesteraser (primært type 1A) i leveren, med et ubetydeligt bidrag fra cytokrom P450-enzym.

In vitro-studier har ikke vist evidens for, at remimazolam eller CNS7054 hæmmer cytokrom P450-isoenzymene CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 og CYP2C8. Der sker ingen induktion af de væsentligste inducerbare P450-isoenzym 1A2, 2B6 og 3A4 hos mennesker. *In vitro*-studier har ikke vist klinisk relevant indvirkning af CES-hæmmere og -substrater på metaboliseringen af remimazolam. Remimazolam var ikke et relevant substrat for et panel af humane lægemiddeltransportere (OATP1B1, OATP1B3, BCRP og MDR1 (= P-glykoprotein)). Det samme gælder CNS7054, der blev testet for MRP2-4. Til gengæld blev det påvist, at CNS7054 er et substrat for MDR1 og BCRP. Ingen eller ingen relevant hæmning af de humane lægemiddeltransportere OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP og MDR1 sås ved remimazolam eller CNS7054.

Elimination

Remimazolam har en gennemsnitlig eliminationshalveringstid ($t_{1/2\beta}$) på 7-11 minutter. Den simulerede kontekstfølsomme halveringstid efter en infusion på 4 t er $6,6 \pm 2,4$ minutter. Clearance er høj (68 ± 12 l/t) og er ikke relateret til legemsvægt. Hos raske personer udskilles mindst 80 % af remimazolam-dosen i urinen som CNS7054 inden for 24 timer. Der detekteres kun spor (< 0,1 %) af uomdannet remimazolam i urinen.

Linearitet

Remimazolam-dosen vs. remimazolams maksimale plasmakoncentration (C_{\max}) og den totale remimazolam-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) pegede på dosisproportionalitet hos forsøgspersoner inden for dosisintervallet 0,01-0,5 mg/kg.

Særlige populationer

Ældre

Alder har ingen signifikant betydning for farmakokinetikken ved remimazolam (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken ved remimazolam blev ikke ændret hos patienter med mild til terminal nyresygdom, der ikke krævede dialyse (herunder patienter med $GFR < 15$ ml/min) (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ved svært nedsat leverfunktion sås reduceret *clearance* og dermed forlænget restitution efter sedation (se pkt. 4.2 og 4.8).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdoser og gentagne doser og genotoksicitet.

Følgende bivirkninger sås ikke i kliniske studier, men blev observeret hos dyr, der fik infunderet doseringsopløsningen i en koncentration svarende til dem, der anvendes i klinisk praksis:

Primære læsioner, der skyldes mekanisk irritation af karvæggen under punkturproceduren, kan forværres ved koncentrationer af remimazolam over 1-2 mg/ml (infusion) eller over 5 mg/ml under bolusadministration.

Reproduktion og udvikling

I studier til vurdering af reproduktionstoksicitet ved den maksimale tolererede dosis sås ingen indvirkning på mandlig og kvindelig fertilitet eller på reproduktionsparametre. I studier til vurdering af embryotoksicitet hos rotter og kaniner sås kun marginale embryotoksiske effekter (reduceret fostervægt og let øget incidens af tidlige og totale resorptioner), selv ved de højeste dosisniveauer, hvor der sås maternal toksicitet. Remimazolam og dets hovedmetabolit udskilles i mælk hos rotter, kaniner og får. Den inaktive hovedmetabolit CNS7054 blev detekteres i plasma hos diende kaninunger. Hos diende lam resulterede oral administration af remimazolam tilsat mælken i ringe biotilgængelighed.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dextran 40 til injektion

Laktosemonohydrat

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Uforlideligheder mellem Byfavo og samtidig administrerede opløsninger kan resultere i udfældning/turbiditet, der kan forårsage okklusion af det vaskulære adgangssted. Byfavo er uforlideligt med Ringer-laktat opløsning (også kendt som natriumlaktatopløsning eller Hartmanns opløsning), Ringer-acetat og Ringer-bikarbonat opløsning til infusion og andre alkaliske opløsninger, da produktets opløselighed er lav ved en pH-værdi på 4 eller højere.

Dette lægemiddel må ikke blandes eller administreres samtidigt gennem samme infusionslange med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

4 år

Brugsstabilitet efter rekonstitution

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type 1-hætteglas med prop (bromobutylgummi) og forsegling (aluminium) med grønt afriveligt låg af polypropylen.

Pakningsstørrelse: Pakning med 10 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug.

Rekonstitution og fortynding af produktet bør udføres under anvendelse af aseptisk teknik. Når hætteglasset er åbnet, bør indholdet normalt anvendes med det samme (se pkt. 6.3).

Instruktioner om rekonstitution

Byfavo rekonstitueres ved at tilsætte 10 ml 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml) og dreje forsigtigt frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Rekonstitueret Byfavo er en klar, farveløs til bleggul opløsning. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning.

Instruktioner om fortynding

Inden administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere. Det passende volumen af rekonstitueret remimazolam-opløsning trækkes op fra hætteglasset(-glassene) og tilsættes en sprøjte eller en infusionspose indeholdende 0,9 % natriumchloridopløsning (9 mg/ml) til injektion for at opnå en endelig koncentration på 1-2 mg/ml remimazolam (tabel 7).

Tabel 7 Fremgangsmåder for fortynding

Rekonstitueret opløsning	Endelig koncentration 2 mg/ml	Endelig koncentration 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstitueret med 10 ml)	Fortynd 10 ml rekonstitueret opløsning med 15 ml natriumchloridopløsning (0,9 %) til injektion	Fortynd 10 ml rekonstitueret opløsning med 40 ml natriumchloridopløsning (0,9 %) til injektion

For instruktioner om administration, se pkt. 4.2.

Administration sammen med andre væsker

Når Byfavo er rekonstitueret og fortyndet til brug i natriumchlorid 0,9 %, som beskrevet ovenfor er der påvist kompatibilitet med:

5 %-glukoseopløsning (w/v) til intravenøs infusion

20 %-glukoseopløsning (w/v) til infusion

0,45 %-natriumchlorid- (w/v) og 5 %-glukoseopløsning (w/v) til infusion

0,9 %-natriumchloridopløsning (w/v) til intravenøs infusion

Ringers opløsning (natriumchlorid 8,6 g/l, kaliumchlorid 0,3 g/l, kalciumchloriddihydrat 0,33 g/l).

Dette lægemiddel må ikke blandes eller administreres samtidigt gennem samme infusionsslange med andre lægemidler end de væsker, der er beskrevet i dette afsnit.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland
Tlf.: +800 4453 4453
E-mail: info@paion.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1505/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen, afstemt med den internationale fødselsdato.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Byfavo 20 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
remimazolam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder remimazolambesylat svarende til 20 mg remimazolam.
Koncentration efter rekonstitution: 2,5 mg/ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dextran 40 til injektion, laktosemonohydrat, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Læs indlægssedlen vedrørende holdbarheden af det rekonstituerede lægemiddel.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1505/001 10 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**12 ml-hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Byfavo 20 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
remimazolam
I.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Efter rekonstitution: 2,5 mg/ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Byfavo 50 mg pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning
remimazolam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder remimazolambesylat svarende til 50 mg remimazolam.
Koncentration efter rekonstitution (5 mg/ml)
Koncentration efter fortynding: 1 eller 2 mg/ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Dextran 40 til injektion, laktosemonohydrat, saltsyre og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Læs indlægssedlen vedrørende holdbarheden af det rekonstituerede lægemiddel.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1505/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**12 ml-hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Byfavo 50 mg pulver til koncentrat
remimazolam
I.v. efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Byfavo 20 mg pulver til injektionsvæske, opløsning remimazolam

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Byfavo
3. Sådan får du Byfavo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Byfavo er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof remimazolam. Remimazolam tilhører en gruppe stoffer, der kaldes benzodiazepiner.

Byfavo er et sedativ (beroligende middel), der gives inden en medicinsk test eller procedure for at gøre patienten afslappet og søvnig (sederet).

2. Det skal du vide, før du får Byfavo

Du må ikke få Byfavo:

- hvis du er allergisk over for remimazolam eller andre benzodiazepiner (f.eks. midazolam) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6)
- hvis du har en ustabil form af sygdommen myasthenia gravis (nedsat muskelkraft), hvor de brystmuskler, som du trækker vejret med, er svækkede.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får Byfavo, hvis du har en alvorlig sygdom eller lidelse, og navnlig:

- hvis du har meget lavt eller meget højt blodtryk eller nemt besvimer
- hvis du har hjerteproblemer, herunder især meget langsom/eller uregelmæssig (arytmisk) hjerterefrekvens
- hvis du har vejrtrækningsproblemer, f.eks. åndenød
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du har sygdommen myasthenia gravis, hvor musklerne er svækkede
- hvis du regelmæssigt tager stoffer, eller hvis du tidligere har haft et problem med stofmisbrug.

Byfavo kan forårsage midlertidigt hukommelsestab. Lægen vil vurdere din tilstand, før du forlader hospitalet eller klinikken, og sørge for den nødvendige rådgivning.

Børn og unge

Byfavo bør ikke gives til patienter under 18 år, da det ikke er testet hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Byfavo

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin, især hvis der er tale om:

- opioider (herunder smertestillende midler som f.eks. morfin, fentanyl og kodein eller visse typer hostemedicin eller lægemidler til brug ved erstatningsterapi)
- antipsykotika (lægemidler mod visse psykiske sygdomme)
- anxiolytika (beroligende/angstdæmpende midler)
- sedativa (beroligende lægemidler, f.eks. temazepam eller diazepam)
- antidepressiva (lægemidler mod depression)
- visse antihistaminer (lægemidler mod allergier)
- visse antihypertensiva (lægemidler mod forhøjet blodtryk).

Det er vigtigt, at du siger det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, da brug af flere lægemidler samtidig kan ændre effekten af de pågældende lægemidler.

Brug af Byfavo sammen med alkohol

Alkohol kan ændre effekten af Byfavo. Fortæl lægen eller sygeplejersken:

- hvor meget alkohol du drikker normalt, eller om du har haft problemer med dit alkoholforbrug.

Du må ikke drikke alkohol i 24 timer, inden du får Byfavo.

Graviditet og amning

Du bør ikke få Byfavo, hvis du er gravid eller tror, du kan være det. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er gravid, eller hvis du har mistanke om, at du er gravid.

Hvis du ammer, skal du lade være med at amme i 24 timer, efter at du har fået dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Byfavo gør dig søvnig og glemsom og påvirker din evne til at koncentrere dig. Selvom disse virkninger forsvinder hurtigt, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før effekten er helt forsvundet. Spørg lægen, hvornår du kan føre motorkøretøj og betjene maskiner igen.

Byfavo indeholder dextran 40 til injektion

Hvert hætteglas af dette lægemiddel indeholder 79,13 mg dextran 40 til injektion. Dextraner kan i sjældne tilfælde forårsage alvorlige allergiske reaktioner. Hvis du får vejrtrækningsproblemer eller er ved at besvime, skal du straks søge lægehjælp.

3. Sådan får du Byfavo

Lægen vil fastsætte den rigtige dosis til dig.

Din vejrtrækning, hjerterefrekvens og blodtryk vil blive overvåget under proceduren, og lægen vil om nødvendigt justere din dosis.

En læge eller sygeplejerske vil give dig Byfavo ved injektion i en blodåre før og under den medicinske test eller procedure. Byfavo blandes til en opløsning med sterilt saltvand inden anvendelse.

Efter proceduren

Lægen eller sygeplejersken vil holde øje med dig i et stykke tid efter sedationen for at sikre sig, at du har det godt og er klar til at tage hjem.

Hvis du har fået for meget Byfavo

Hvis du har fået for meget Byfavo, kan du få følgende symptomer:

- svimmelhed
- forvirring
- søvnighed
- sløret syn eller ufrivillige øjenbevægelser
- uro
- svaghed
- lavt blodtryk
- langsom hjerterytme
- langsom og overfladisk vejrtrækning
- bevidsthedstab.

Lægen ved, hvilken behandling du skal have.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede*)

- lavt blodtryk
- unormalt langsom eller overfladisk vejrtrækning (og lavt iltniveau i blodet).

Almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede*)

- hovedpine
- svimmelhed
- langsom hjerterefrekvens
- kvalme
- opkastning.

Ikke almindelig (*kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede*)

- søvnighed
- kuldefølelse
- kulderystelser
- hikke.

Ikke kendt (*hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data*)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Sundhedspersoner på hospitalet eller klinikken er ansvarlige for at opbevare dette lægemiddel.

Opbevar lægemidlet uden for børns rækkevidde.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk standpunkt bør produktet anvendes straks, medmindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider- og forhold før anvendelse på brugerens ansvar (se pkt. 6.3 i produktresuméet).

Hvis der ses partikler eller misfarvning, skal lægemidlet kasseres.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Byfavo indeholder:

- Aktivt stof: remimazolam. Hvert hætteglas indeholder remimazolambesylat svarende til 20 mg remimazolam. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 2,5 mg remimazolam.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Dextran 40 til injektion
 - Laktosemonohydrat
 - Saltsyre
 - Natriumhydroxid

Se pkt. 2, "Byfavo indeholder dextran 40 til injektion".

Udseende og pakningsstørrelser

Byfavo er et hvidt til offwhite pulver til injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser

Pakning med 10 hætteglas

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Fremstiller

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Viatis 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Byfavo 20 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

KUN TIL INTRAVENØS ANVENDELSE

Skal rekonstitueres inden brug med 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml)

Læs produktresuméet omhyggeligt inden brug.

Remimazolam må kun administreres af sundhedspersoner, der har erfaring med sedation. Patienten bør overvåges under hele proceduren af en separat sundhedsperson, der ikke er med til at udføre selve proceduren, og hvis eneste opgave er at overvåge patienten. Alt personale skal være uddannet i detektion og håndtering af luftvejsobstruktion, hypoventilation og apnø, herunder opretholdelse af åbne luftveje, understøttende ventilation og kardiovaskulær genoplivning. Patientens vejrtræknings- og hjertefunktion skal overvåges kontinuert. Genoplivningsmidler og alders- og størrelsessvarende udstyr til sikring af åbne luftveje og pose/ventil/maske-ventilation skal være inden for umiddelbar rækkevidde. En benzodiazepin-antagonist (flumazenil, en antidot mod remimazolam) skal være umiddelbart tilgængelig.

Fremgangsmåde ved rekonstitution

Bemærk: Der skal benyttes streng aseptisk teknik under håndtering, klargøring og anvendelse af Byfavo.

Ved rekonstitution anvendes en steril kanyle og en steril 10 ml-sprøjte, hætteglassets hætte fjernes, kanylen stikkes gennem hætteglassets prop i en vinkel på 90°, og der tilføjes 8,2 ml 0,9 %-natriumchloridopløsning (9 mg/ml) til injektion, idet væskestrømmen rettes mod hætteglassets side. Drej forsigtigt hætteglasset frem og tilbage, indtil indholdet er helt opløst. Den rekonstituerede opløsning bør være klar og farveløs til lysegul. Hætteglasset har en endelig koncentration på 2,5 mg/ml remimazolam.

Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis der ses partikler eller misfarvning, skal opløsningen kasseres.

Den rekonstituerede opløsning er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Uforligeligheder

Byfavo er uforligeligt med Ringer-laktat (også kendt som natriumlaktatopløsning eller Hartmanns opløsning, Ringer-acetat, og Ringer-bikarbonat opløsning til infusion.

Efter rekonstitution må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført nedenfor.

Kompatibilitet

Det er påvist, at Byfavo er kompatibelt med følgende i.v.-væsker ved administration gennem samme i.v.-slange:

- 5 %-glukoseopløsning til injektion
- 20 %-glukoseopløsning til injektion
- 5 %-glukose- og 0,45 %-natriumchloridopløsning til injektion
- Ringers opløsning
- 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion

Eventuel kompatibilitet med andre i.v.-væsker er ikke blevet vurderet.

Opbevaringstid

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme, medmindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar.

Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Indlægsseddel: Information til patienten

Byfavo 50 mg pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning remimazolam

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Byfavo
3. Sådan får du Byfavo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Byfavo er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof remimazolam.

Remimazolam tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes benzodiazepiner. Byfavo gives for at gøre patienten søvnig (sederet) under en operation.

2. Det skal du vide, før du får Byfavo

Du må ikke få Byfavo:

- hvis du er allergisk over for remimazolam eller andre benzodiazepiner (f.eks. midazolam) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6)
- hvis du har en ustabil form af sygdommen myasthenia gravis (nedsat muskelkraft), hvor de brystmuskler, som du trækker vejret med, er svækkede.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen eller sygeplejersken, før du får Byfavo, hvis du har en alvorlig sygdom eller lidelse, og navnlig:

- hvis du har meget lavt eller meget højt blodtryk eller nemt besvimer
- hvis du har hjerteproblemer, herunder især meget langsom/eller uregelmæssig (arytmisk) hjerterefrekvens
- hvis du har vejrtrækningsproblemer, f.eks. åndenød
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du har sygdommen myasthenia gravis, hvor musklerne er svækkede
- hvis du regelmæssigt tager stoffer, eller hvis du tidligere har haft et problem med stofmisbrug.

Byfavo kan forårsage midlertidigt hukommelsestab. Lægen vil vurdere din tilstand, før du forlader hospitalet eller klinikken, og sørge for den nødvendige rådgivning.

Nogle patienter, der bliver opereret, kan opleve pludselig mental forvirring (delirium) efter operationen. Dette er mere almindeligt hos patienter, der gennemgår en større operation, er ældre, har

hukommelsesproblemer, har fået dyb og/eller langvarig anæstesi/sedation, eller har infektioner. Patienter med delirium kan have svært ved at følge en samtale, kan til tider være mere forvirrede end andre gange, kan blive agiterede og rastløse eller søvnige og bevæge sig langsomt, og de kan have livagtige drømme eller høre støj eller stemmer, som ikke er der. Lægen vil vurdere din tilstand og iværksætte den nødvendige behandling til at håndtere den.

Benzodiazepiner kan sommetider have virkninger, der er det modsatte af, hvad lægemidlet er beregnet til at gøre, såkaldte 'paradoksale' virkninger. De omfatter f.eks. aggressiv adfærd, agitation og angst. De forekommer mere hyppigt hos ældre, der får høje doser af lægemidlet, eller når lægemidlet gives hurtigt.

Børn og unge

Byfavo bør ikke gives til patienter under 18 år, da det ikke er testet hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Byfavo

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin, især hvis der er tale om:

- opioider (herunder smertestillende midler som f.eks. morfin, fentanyl og kodein eller visse typer hostemedicin eller lægemidler til brug ved erstatningsterapi)
- antipsykotika (lægemidler mod visse psykiske sygdomme)
- anxiolytika (beroligende/angstdæmpende midler)
- sedativa (beroligende lægemidler, f.eks. temazepam eller diazepam)
- antidepressiva (lægemidler mod depression)
- visse antihistaminer (lægemidler mod allergier)
- visse antihypertensiva (lægemidler mod forhøjet blodtryk).

Det er vigtigt, at du siger det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, da brug af flere lægemidler samtidig kan ændre effekten af de pågældende lægemidler.

Brug af Byfavo sammen med alkohol

Alkohol kan ændre effekten af Byfavo. Fortæl lægen eller sygeplejersken: hvor meget alkohol du drikker normalt, eller om du har haft problemer med dit alkoholforbrug.

Du må ikke drikke alkohol i 24 timer, inden du får Byfavo.

Graviditet og amning

Du bør ikke få Byfavo, hvis du er gravid eller tror, du kan være det. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du er gravid, eller hvis du har mistanke om, at du er gravid.

Hvis du ammer, skal du lade være med at amme i 24 timer, efter at du har fået dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Byfavo gør dig søvnig og glemsom og påvirker din evne til at koncentrere dig. Selvom disse virkninger forsvinder hurtigt, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før effekten er helt forsvundet. Spørg lægen, hvornår du kan føre motorkøretøj og betjene maskiner igen.

Byfavo indeholder dextran 40 til injektion

Hvert hætteglas af dette lægemiddel indeholder 198 mg dextran 40 til injektion. Dextraner kan i sjældne tilfælde forårsage alvorlige allergiske reaktioner. Hvis du får vejrtrækningsproblemer eller er ved at besvime, skal du straks søge lægehjælp.

3. Sådan får du Byfavo

Lægen vil fastsætte den rigtige dosis til dig.

Din vejrtrækning, hjerterefrekvens og blodtryk vil blive overvåget under proceduren, og lægen vil om nødvendigt justere din dosis.

En læge eller sygeplejerske vil give dig Byfavo ved injektion i en blodåre før og under operationen. Byfavo blandes til en opløsning med steril natriumchloridopløsning inden anvendelse. Der kan være brug for flere lægemidler for at holde dig sovende, smertefri, med god vejtrækning og med stabilt blodtryk. Lægen vil bestemme, hvilke lægemidler du har brug for.

Det forventes, at det vil tage dig 12-15 minutter at komme dig, efter at indgivelsen er afsluttet.

Hvis du har fået for meget Byfavo

Hvis du har fået for meget Byfavo, kan du få følgende symptomer:

- lavt blodtryk
- langsom hjerterytme
- langsom og overfladisk vejtrækning.

Lægen ved, hvilken behandling du skal have.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede*)

- lav hjerterefrekvens
- lavt blodtryk
- kvalme
- opkastning.

Almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede*)

- agitation
- hovedpine
- svimmelhed
- unormalt langsom eller overfladisk vejtrækning (og lavt iltniveau i blodet)
- længerevarende søvnighed eller bevidsthedstab efter operationen
- kulderystelser.

Ikke almindelig (*kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede*)

- hikke
- unormal placering af tungen i munden (højere oppe, mod ganeg og længere tilbage i munden end normalt)
- kuldefølelse.

Ikke kendt (*hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data*)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Sundhedspersoner på hospitalet eller klinikken er ansvarlige for at opbevare dette lægemiddel.

Opbevar lægemidlet uden for børns rækkevidde.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk standpunkt bør produktet anvendes straks, medmindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider- og forhold før anvendelse på brugerens ansvar (se pkt. 6.3 i produktresuméet).

Hvis der ses partikler eller misfarvning, skal lægemidlet kasseres.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Byfavo indeholder:

- Aktivt stof: remimazolam. Hvert hætteglas indeholder remimazolambesylat svarende til 50 mg remimazolam. Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 5 mg remimazolam, som fortyndes yderligere før brug. Lægen vil fastsætte den nøjagtige mængde til dig.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Dextran 40 til injektion
 - Laktosemonohydrat
 - Saltsyre
 - Natriumhydroxid

Se pkt. 2, "Byfavo indeholder dextran 40 til injektion".

Udseende og pakningsstørrelser

Byfavo er et hvidt til offwhite pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Pakningsstørrelser

Pakning med 10 hætteglas

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Fremstiller

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}>

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Byfavo 50 mg pulver til koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

KUN TIL INTRAVENØS ANVENDELSE

Skal rekonstitueres og yderligere fortyndes inden brug med 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml)

Læs produktresuméet omhyggeligt inden brug.

Remimazolam må kun indgives på hospitaler og adækvat udstyrede dagbehandlingsafsnit.

Hjerte- og vejtrækningsfunktion bør overvåges konstant under (f.eks. EKG, pulsoximetri) og opretholdelse af åbne luftveje, kunstig ventilering og andre former for genoplivningsfaciliteter skal til enhver tid være umiddelbart tilgængelige.

Brugsanvisning

Generelle forholdsregler

Hvert hætteglas er kun beregnet til engangsbrug. Rekonstitution og fortynding af produktet bør udføres under anvendelse af aseptisk teknik. Når hætteglasset er åbnet, bør indholdet normalt anvendes med det samme (se pkt. 6.3 i produktesuméet). For at undgå udkerning skal nålen indføres i en vinkel på 45–60° med nålespidens åbning vendt opad (dvs. væk fra proppen). Der påføres et let tryk, og vinklen øges gradvist efterhånden som nålen kommer ind i hætteglasset. Nålen skal være i en vinkel på 90°, når nålens skråkant passerer gennem proppen.

Fremgangsmåde for rekonstitution

Byfavo rekonstitueres ved at tilsætte 10 ml 0,9 %-natriumchloridopløsning til injektion (9 mg/ml) og dreje forsigtigt frem og tilbage, indtil pulveret er helt opløst. Rekonstitueret Byfavo er en klar, farveløs til bleggul opløsning. Opløsningen skal kasseres, hvis der observeres synlige partikler eller misfarvning.

Fremgangsmåde for fortynding

Inden administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere. Det passende volumen af rekonstitueret remimazolam-opløsning trækkes op fra hætteglasset(-glassene) og tilsættes en sprøjte eller en infusionspose indeholdende 0,9 % natriumchloridopløsning (9 mg/ml) (0,9%) til injektion for at opnå en endelig koncentration på 1-2 mg/ml remimazolam (tabel 1).

Tabel 1 Fremgangsmåde for fortynding

Rekonstitueret opløsning	Endelig koncentration 2 mg/ml	Endelig koncentration 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg rekonstitueret med 10 ml)	Fortynd 10 ml rekonstitueret opløsning med 15 ml natriumchloridopløsning (0,9 %) til injektion	Fortynd 10 ml rekonstitueret opløsning med 40 ml natriumchloridopløsning (0,9 %) til injektion

Administration sammen med andre væsker

Når Byfavo er rekonstitueret og fortyndet til brug i natriumchlorid 0,9 %, som beskrevet ovenfor er der påvist kompatibilitet med

5 %-glukose til intravenøs infusion

20 %-glukoseopløsning (w/v) til infusion

0,45 %-natriumchloridopløsning (w/v) og 5 %-glukoseopløsning (w/v) til infusion

0,9 % natriumchlorid intravenøs infusion,

Ringers opløsning (natriumchlorid 8,6 g/l, kaliumchlorid 0,3 g/l, calciumchloriddihydrat 0,33 g/l)

Dette lægemiddel må ikke blandes eller administreres samtidigt gennem samme infusionsslange med andre lægemidler end de væsker, der er beskrevet i dette afsnit.

Uforlideligheder

Uforlideligheder mellem Byfavo og samtidig administrerede opløsninger kan resultere i udfældning/turbiditet, der kan forårsage okklusion af det vaskulære adgangssted. Byfavo er uforlideligt med Ringer-laktat (også kendt som natriumlaktatopløsning eller Hartmanns opløsning, Ringer-acetat, og Ringer-bikarbonat opløsning til infusion og andre alkaliske opløsninger, da produktets opløselighed er lav ved en pH-værdi på 4 eller derover.

Dette lægemiddel må ikke blandes eller administreres samtidigt med andre lægemidler end dem, der er anført i "Administration sammen med andre væsker".

Brugsstabilitet efter rekonstitution

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved 20-25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen produktet anvendes med det samme medmindre åbnings-/rekonstitutions-/fortyndingsmetoden udelukker mikrobiel kontamination. Hvis den ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar.

Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglassene i den ydre æske for at beskytte mod lys.