

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält Remimazolambesilat entsprechend 20 mg Remimazolam.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 2,5 mg Remimazolam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 79,13 mg Dextran 40.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes bis grauweißes Pulver.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Remimazolam wird angewendet bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich der Sedierung angewendet werden. Der Patient ist während des gesamten Verfahrens von einem separaten Arzt/medizinischem Fachpersonal zu überwachen, der nicht an der Durchführung des Eingriffs beteiligt ist und dessen einzige Aufgabe in der Überwachung des Patienten besteht. Dieses Personal muss in der Erkennung und Behandlung von Atemwegsobstruktionen, Hypoventilation und Apnoe geschult sein, einschließlich in der Erhaltung freier Atemwege, in der unterstützenden Beatmung und in der kardiovaskulären Wiederbelebung. Die Atem- und Herzfunktion des Patienten muss kontinuierlich überwacht werden. Arzneimittel zur Wiederbelebung und dem Alter und der Größe des Patienten angemessene Ausrüstung zur Wiederherstellung freier Atemwege und zur Beatmung mittels Beatmungsbeutel/Ventil/Maske müssen sofort verfügbar sein. Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung (Flumazenil) muss sofort zur Anwendung verfügbar sein.

Dosierung

Die Dosis von Remimazolam muss für den jeweiligen Patienten individuell titriert werden, um eine wirksame Dosis zu erhalten, mit der die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird und Nebenwirkungen minimiert werden (siehe Tabelle 1). Bei Bedarf können zusätzliche Dosen angewendet werden, um die gewünschte Sedierungstiefe zu induzieren oder aufrechtzuerhalten. Vor der Anwendung zusätzlicher Dosen sollten mindestens 2 Minuten verstreichen, um die sedierende Wirkung vollständig beurteilen zu können. Wenn mit 5 Dosen Remimazolam innerhalb von 15 Minuten nicht die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird, ist die zusätzliche oder alleinige Gabe eines weiteren Sedativums zu erwägen. Remimazolam ist mit einem schnellen Einsetzen und Abklingen der Sedierung assoziiert. In klinischen Prüfungen wurde die tiefste Sedierung 3–3,5 Minuten nach dem ersten Bolus erreicht, und die Patienten wurden 12–14 Minuten nach der letzten Remimazolam-Dosis vollständig wach.

Gleichzeitig angewendete Opioid-Arzneimittel erhöhen bekanntermaßen die sedierende Wirkung von Remimazolam und dämpfen die Ventilationsantwort auf eine Stimulation mit Kohlendioxid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 1: Dosierungsleitfaden für Erwachsene\*

	Erwachsene im Alter von < 65 Jahren	Ältere Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder mit ASA-PS# III-IV und/oder Körpergewicht < 50 kg
<b>Prozedurale Sedierung mit Opioid**</b>	<p><u>Induktion</u> Opioid anwenden* 1 bis 2 Min. warten Anfangsdosis: Injektion: 5 mg (2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 33 mg.</p>	<p><u>Induktion</u> Opioid anwenden* 1 bis 2 Min. warten Anfangsdosis: Injektion: 2,5 mg–5 mg (1 ml–2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 1,25 mg–2,5 mg (0,5 ml–1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 17,5 mg.</p>
<b>Prozedurale Sedierung ohne Opioid</b>	<p><u>Induktion</u> Injektion: 7 mg (2,8 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 33 mg.</p>	<p><u>Induktion</u> Injektion: 2,5 mg–5 mg (1 ml–2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten</p> <p><u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 1,25 mg–2,5 mg (0,5 ml–1 ml) über 15 Sek.</p> <p>Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 17,5 mg.</p>

\* Für die Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig Opiode, ZNS-dämpfende Substanzen, Alkohol oder Benzodiazepine einnehmen/ anwenden, siehe Abschnitt 4.4.

\*\* z. B. 50 Mikrogramm Fentanyl oder eine angemessen reduzierte Dosis für ältere oder geschwächte Patienten. Für die in klinischen Prüfungen angewendeten Fentanyl-Dosen, siehe Abschnitt 5.1.

# Körperlicher Zustand nach der American Society of Anesthesiologists (ASA-PS)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten, Patienten mit American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS III-IV) und Patienten mit Körpergewicht < 50 kg

Ältere Patienten und Patienten mit ASA-PS III-IV reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkungen von Sedativa. Vor der Anwendung von Remimazolam ist

daher eine sorgfältige Beurteilung des Gesamtzustands von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder Patienten mit ASA-PS III-IV, insbesondere Patienten mit niedrigem Körpergewicht (< 50 kg), bei der Entscheidung über individuelle Dosisanpassungen für diese Patienten besonders relevant (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung (einschließlich bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 15 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

## Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

### Leberfunktionsstörung

Das metabolisierende Enzym (Carboxylesterase-1 [CES-1]) für Remimazolam befindet sich hauptsächlich in der Leber, und die Clearance von Remimazolam wird durch zunehmende Grade einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit leichter (Child-Pugh-Scores 5 und 6) oder mäßiger (Child-Pugh-Scores 7 bis 9) Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores 10 bis 15; Daten von nur 3 Patienten in klinischen Prüfungen) können die klinischen Wirkungen ausgeprägter sein und länger andauern als bei gesunden Patienten. Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich, aber bei diesen Patienten ist bei der Auswahl des Zeitpunktes der Dosistitration sowie bei der Titration von Remimazolam zur Erzielung der gewünschten Wirkung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Remimazolam ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Remimazolam muss vor der Anwendung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung sowie zur Anwendung mit anderen Flüssigkeiten, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Instabile Myasthenia gravis.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Kardiorespiratorische Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Remimazolam wurde über kardiorespiratorische Nebenwirkungen berichtet, einschließlich Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie. Die Anwendung von Remimazolam kann mit einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz (um 10 bis 20 Schläge pro Minute) bereits 30 Sekunden nach Beginn der Dosisgabe (entsprechend dem Zeitpunkt der Remimazolam-Höchstkonzentration) einhergehen, bevor dieser ca. 30 Minuten nach Ende der Gabe abklingt. Dieser Anstieg der Herzfrequenz fällt mit einem Abfall des Blutdrucks zusammen und kann die QT-Korrektur für die Herzfrequenz durcheinanderbringen, was zu einer geringfügigen Verlängerung der nach Fridericia korrigierten QT-Zeit (QTcF) in den ersten Minuten nach der Dosisgabe führt.

Besondere Aufmerksamkeit ist bei älteren Patienten (im Alter von  $\geq$  65 Jahren), bei Patienten mit eingeschränkter Atem- und/oder Herzfunktion oder bei Patienten mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### Gleichzeitige Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Bei Patienten, die seit längerer Zeit Opioiden anwenden, ist Vorsicht geboten; es sollte nicht angenommen werden, dass diese Wirkungen bei diesen Patienten schwächer ausfallen (siehe Abschnitt 4.5).

### Gleichzeitiger Konsum von Alkohol / gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam mit Alkohol und/oder ZNS-dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden. Der Konsum von Alkohol ist vor der Gabe von Remimazolam für 24 Stunden zu vermeiden. Eine derartige gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Remimazolam potenziell verstärken, was möglicherweise zu einer schweren Sedierung oder einer klinisch relevanten Atemdepression führt (siehe Abschnitt 4.5).

### Chronische Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Patienten, die eine chronische Therapie mit Benzodiazepinen (z. B. zur Behandlung von Insomnie oder Angststörungen) erhalten, können eine Toleranz gegenüber den sedierenden Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Sedierung zu erreichen. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu befolgen und eine Auftitration basierend auf dem Ansprechen des Patienten auf die Sedierung vorzunehmen, bis die gewünschte Sedierungstiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

### Überwachung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich der Sedierung angewendet werden, die nicht an der Durchführung des Eingriffs beteiligt sind; die Anwendung muss in einer Umgebung erfolgen, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgerüstet ist. Das anwendende Personal muss angemessen in der Erkennung und Behandlung erwarteter Nebenwirkungen geschult sein, einschließlich der respiratorischen und kardialen Wiederbelebung (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind während und nach dem Eingriff engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Der Arzt muss außerdem die typische Zeit kennen, die Patienten benötigen, um sich von den Wirkungen von Remimazolam und den in den klinischen Prüfungen gleichzeitig angewendeten Opioiden zu erholen (siehe Abschnitt 5.1), sich aber der Tatsache bewusst sein, dass sich dies von Patient zu Patient unterscheiden kann. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, bis sie sich nach Ansicht des Arztes ausreichend erholt haben.

### Amnesie

Remimazolam kann eine anterograde Amnesie auslösen. Eine längere anhaltende Amnesie kann bei ambulanten Patienten, bei denen eine Entlassung nach dem Eingriff

geplant ist, ein Problem darstellen. Nach Erhalt von Remimazolam sind Patienten zu untersuchen und von Ihrem Arzt nur nach angemessener Beratung und mit ausreichender Unterstützung aus dem Krankenhaus oder der Praxis zu entlassen.

### Leberfunktionsstörung

Die klinischen Wirkungen können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der herabgesetzten Clearance ausgeprägter sein und länger andauern (siehe Abschnitt 5.2). Besondere Aufmerksamkeit ist bei der Wahl des Zeitpunktes der Dosistitration erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sind möglicherweise anfälliger für das Auftreten einer Atemdepression (siehe Abschnitt 4.8.).

### Myasthenia gravis

Bei Anwendung von Remimazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3).

### Drogenmissbrauch und körperliche Abhängigkeit

Bei Remimazolam besteht Potenzial für Missbrauch und die Entwicklung einer Abhängigkeit. Dies sollte bei der Verordnung oder der Anwendung von Remimazolam berücksichtigt werden, wenn Bedenken über ein erhöhtes Zweckenfremdungs- oder Missbrauchsrisiko bestehen.

### Sonstige Bestandteile

#### Dextran

Dieses Arzneimittel enthält in jeder Durchstechflasche 79,13 mg Dextran 40. Dextrane können bei manchen Patienten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auslösen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

Remimazolam wird durch CES, Typ 1A metabolisiert. Es wurden keine *In-vivo*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die *In-vitro*-Daten sind in Abschnitt 5.2 zusammengefasst.

#### Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

#### Erhöhte Sedierung bei Anwendung zusammen mit ZNS-dämpfenden Substanzen und Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam mit Opioiden und ZNS-dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, führt wahrscheinlich zu einer verstärkten Sedierung und einer kardiorespiratorischen Depression. Beispiele hierfür sind Opiatderivate (die als Analgetika, Antitussiva oder Substitutionstherapien angewendet werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (die als Anxiolytika oder Hypnotika angewendet werden), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat, sedierende Antidepressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirkende blutdrucksenkende Arzneimittel.

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung und Atemdepression führen.

Patienten sind im Hinblick auf eine etwaige Atemdepression und die Sedierungstiefe zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Der Konsum von Alkohol ist vor der Gabe von Remimazolam für 24 Stunden zu vermeiden, da dieser die sedierende Wirkung von Remimazolam erheblich verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Remimazolam bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Byfavo während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Byfavo und sein Metabolit (CNS7054) in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Remimazolam und CNS7054 in die Muttermilch übergehen (für Details, siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/

Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist die Anwendung von Remimazolam bei stillenden Müttern zu vermeiden. Wenn die Notwendigkeit zur Anwendung von Remimazolam besteht, wird empfohlen, das Stillen nach der Anwendung 24 Stunden lang zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Remimazolam auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden im Zusammenhang mit der Remimazolam-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Remimazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vor dem Erhalt von Remimazolam ist der Patient zu warnen, bis zur vollständigen Erholung kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Ein Arzt sollte entscheiden, wann der Patient nach Hause entlassen werden oder seine normalen Aktivitäten wiederaufnehmen kann; für die Entscheidung sind die Daten zur Erholung der Patienten aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen heranzuziehen (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, dass der

Patient bei der Rückkehr nach Hause nach der Entlassung entsprechende Beratung und Unterstützung erhält (siehe Abschnitt 4.4).

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit intravenösem Remimazolam behandelt wurden, sind Hypotonie (37,2 %), Atemdepression (13,1 %) und Bradykardie (6,8 %). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten dieser Nebenwirkungen entsprechend reagieren zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Remimazolam, die in kontrollierten klinischen Studien zur prozeduralen Sedierung sowie nach der Marktzulassung beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 2 aufgeführt, klassifiziert nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems Häufig Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Somnolenz
Herzerkrankungen Häufig	Bradykardie <sup>1*</sup>
Gefäßerkrankungen Sehr häufig	Hypotonie <sup>2*</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig Gelegentlich	Atemdepression <sup>3*</sup> Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig Häufig	Übelkeit Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Anwendungsstelle Gelegentlich Gelegentlich	Schüttelfrost Kältegefühl

<sup>1</sup> Bradykardie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Bradykardie, Sinusbradykardie und Herzfrequenz erniedrigt.

<sup>2</sup> Hypotonie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypotonie, diastolische Hypotonie, Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erniedrigt und diastolischer Blutdruck erniedrigt.

<sup>3</sup> Atemdepression umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypoxie, Atemfrequenz erniedrigt, respiratorische Azidose, Bradypnoe, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Atemgeräusch anomal, Hypopnoe, Atemdepression und Atemstörung

\* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

**Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen Hypotonie, Atemdepression und Bradykardie stellen

medizinische Konzepte da, die eine Gruppe von Ereignissen umfassen (siehe Fußnoten 1–3 unter Tabelle 2); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 %

der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 3 nach Schweregrad angegeben:

**Tabelle 3: Ausgewählte Nebenwirkungen**

Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Bradykardie			
Bradykardie	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotonie			
Hypotonie	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolische Hypotonie	8,7 %	0	0
Atemdepression			
Hypoxie	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Atemfrequenz erniedrigt	1,5 %	0,4 %	0

Sonstige besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA-PS III–IV*

In kontrollierten Studien zur prozedurale Sedierung traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (47,0 % vs. 33,3 %) und Atemdepression (22,8 % vs. 9,0 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Außerdem wiesen Patienten mit ASA-PS III–IV höhere Häufigkeiten für Hypotonie (43,6 % vs. 35,6 %) und Atemdepression (17,6 % vs. 11,8 %) auf als Patienten mit ASA-PS I–II. Fortgeschrittenes Alter und ASA-PS waren nicht mit einer erhöhten Häufigkeit von Bradykardie assoziiert. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4.

*Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Atemdepression (Hypoxie/Sauerstoffsättigung erniedrigt) wurden bei 2 von 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und bei 1 von 3 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gemeldet, die in einer dedizierten Studie zur Beurteilung von Remimazolam bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen waren. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über das:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Es wird davon ausgegangen, dass sich eine Überdosierung mit Remimazolam symptomatisch in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen sowie in einem oder mehreren der folgenden Anzeichen und Symptome äußern kann: Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Benommenheit, verschwommenes Sehen oder Nystagmus, Agitiertheit, Schwäche, Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression und Koma.

Maßnahmen bei Überdosierung

Die Vitalzeichen des Patienten sind zu überwachen, und unterstützende Maßnahmen sind, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert, einzuleiten, einschließlich der Sicherung freier Atemwege, Sicherstellung einer ausreichenden Beatmung und Legen eines adäquaten intravenösen Zugangs. Insbesondere erfordern die Patienten möglicherweise eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das Zentralnervensystem betreffender Wirkungen.

Flumazenil, ein spezifischer Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, ist für die vollständige oder teilweise Aufhebung der sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen angezeigt und kann in Situationen angewendet werden, in denen eine Überdosierung mit Remimazolam bekannt ist oder vermutet wird. Flumazenil ist als Ergänzung und nicht als Ersatz für eine korrekte Behandlung einer Benzodiazepin-Überdosierung vorgesehen. Flumazenil bewirkt lediglich eine Aufhebung der durch Benzodiazepin induzierten Wirkungen, nicht aber der Wirkungen anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, wie z. B. von Opioiden.

Mit Flumazenil behandelte Patienten sind über einen angemessenen Zeitraum nach der Behandlung auf erneute Sedierung, Atemdepression und andere Restwirkungen von Benzodiazepin zu überwachen. Da jedoch die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil etwa dieselbe ist wie die von Remimazolam, besteht nur ein geringes Risiko für eine erneute Sedierung nach der Gabe von Flumazenil.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Hypnotika und Sedativa, ATC-Code: N05CD14.

Wirkmechanismus

Remimazolam ist ein ultra-kurzwirksames Benzodiazepin-Sedativum. Die Wirkungen von Remimazolam auf das ZNS sind von der intravenös angewendeten Dosis und vom Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein anderer Arzneimittel anhängig. Remimazolam bindet mit hoher Affinität an die Benzodiazepin-Bindungsstellen von Gamma-Aminobuttersäure Typ A[GABA<sub>A</sub>]-Rezeptoren, während sein Carboxylsäure-Metabolit (CNS7054) eine etwa 300-mal geringere Affinität für diese Rezeptoren hat. Remimazolam zeigt keine eindeutige Selektivität zwischen Subtypen des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die primäre pharmakodynamische Wirkung von Remimazolam ist die Sedierung.

Ab Einzelbolusdosen von 0,05 mg/kg bis 0,075 mg/kg bei gesunden jungen Erwachsenen wird eine Sedierung beobachtet, wobei die Sedierung 1 bis 2 Minuten nach der Dosisgabe einsetzt. Die Induktion einer leichten bis mäßigen Sedierung ist mit Plasmaspiegeln von ca. 0,2 µg/ml assoziiert. Bewusstseinsverlust wird bei Dosen von 0,1 mg/kg (ältere Patienten) oder 0,2 mg/kg (gesunde junge Erwachsene) beobachtet und ist mit Plasmakonzentrationen von ca. 0,65 µg/ml assoziiert. Tiefe, Dauer und Erholung von der Sedierung sind dosisabhängig. Die Dauer bis zur vollständigen Wachheit betrug bei einer Dosis von 0,075 mg/kg Remimazolam 10 Minuten.

Remimazolam kann nach der Gabe eine anterograde Amnesie auslösen, wodurch verhindert wird, dass sich Patienten an die während des Eingriffs stattgefundenen Ereignisse erinnern. Daten aus dem Brice-Fragebogen zu 743 mit Remimazolam behandelten Patienten, die 10 Minuten, nachdem der Patient die vollständige Wachheit wiedererlangt hatte, sowie einen Tag nach dem Eingriff erhoben wurden, zeigen, dass 76 % der Patienten keine Erinnerung an den Eingriff hatten.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

Die Wirksamkeit von Remimazolam basierte auf zwei zulassungsrelevanten Studien, CNS7056-006 und CNS7056-008 bei erwachsenen Patienten (im Alter von 18 bis 95 Jahren) mit ASA-PS I-III, bei denen eine Koloskopie oder Bronchoskopie geplant war. Die Sicherheitsdatenbank zu Remimazolam umfasste darüber hinaus eine dedizierte Prüfung zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 und CNS7056-008 sind zwei doppelblinde, randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte klinische Phase-III-Prüfungen an erwachsenen Patienten, die sich einer Koloskopie oder Bronchoskopie unterziehen. Alle Patienten erhielten Fentanyl zur Gewährleistung der Schmerzunempfindlichkeit vor und während des Eingriffs (50 µg oder 75 µg oder eine

reduzierte Dosis bei älteren/geschwächten Patienten und bei Bedarf ergänzende Dosen von 25 µg in Abständen von mindestens 5 Minuten, maximal jedoch 200 µg). Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Remimazolam, Midazolam in einer Dosierung gemäß der in den USA lokal zugelassenen Dosierung oder Placebo mit Midazolam als Rescue-Behandlung in einer nach Ermessen des Prüfarztes festgelegten Dosierung.

Die Remimazolam- und Placebo-Gruppen waren doppelt verblindet, wohingegen der Midazolam-Arm aufgrund des unterschiedlichen Dosierungsschemas für Midazolam unverblindet war. Nach der Vorbehandlung mit Fentanyl zur Gewährleistung der Schmerzunempfindlichkeit erhielten die Patienten eine anfängliche Dosis von 5,0 mg (2 ml) Remimazolam oder ein identisches Placebo über einen Zeitraum von 1 Minute oder 1,75 mg Midazolam über

einen Zeitraum von 2 Minuten (oder 1,0 mg Midazolam für Patienten, die ≥ 60 Jahre alt, geschwächt oder chronisch krank waren). In den Remimazolam- und Placebo-Armen waren ergänzende Dosen von 2,5 mg (1 ml) in Abständen von mindestens 2 Minuten zulässig, bis eine ausreichende Sedierung erreicht war und je nach Bedarf, um die Sedierung aufrechtzuerhalten. Für Midazolam waren ergänzende Dosen von 1,0 mg über einen Zeitraum von 2 Minuten in einem Abstand von 2 Minuten zwischen den Dosen (oder 0,5 mg für Patienten, die ≥ 60 Jahre alt, geschwächt oder chronisch krank waren) zulässig, um eine ausreichende Sedierung zu erreichen und aufrechtzuerhalten.

Die Anzahl der gegebenen Auffüll Dosen und die verabreichten Gesamtdosen von Remimazolam, Rescue-Midazolam und Fentanyl sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4: Anzahl der Auffüll Dosen und Gesamtdosen von Remimazolam, Rescue-Midazolam und Fentanyl in klinischen Phase-III-Prüfungen mit intravenösem Remimazolam (Sicherheitskollektiv)**

Parameter (Mittelwert ± Standardabweichung)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (Rescue-Midazolam) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (Rescue-Midazolam) (N = 59)
Anzahl der Auffüll Dosen des Prüfpräparats	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Gesamtdosen des Prüfpräparats [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Gesamtdosen von Rescue-Midazolam [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Gesamtdosen von Fentanyl [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

Das Sicherheitskollektiv umfasst alle randomisierten Patienten, die eine beliebige Menge Prüfpräparat erhielten.

Der primäre Endpunkt, Erfolg des Eingriffs, war definiert als das Erfüllen sämtlicher folgender Kriterien:

- Abschluss des Koloskopie-/Bronchoskopie-Eingriffs UND
- keine Notwendigkeit, ein Rescue-Sedativum anzuwenden UND

- keine Notwendigkeit, innerhalb irgendeines 15-Minuten-Zeitfensters mehr als 5 Dosen Studienarzneimittel anzuwenden (bei Midazolam: keine Notwendigkeit, innerhalb irgendeines 12-Minuten-Zeitfensters mehr als 3 Dosen zu verabreichen).

Hinsichtlich des Unterschieds zwischen Remimazolam und Placebo wurden statistisch signifikant höhere Erfolgsraten beobachtet

(p < 0,0001; Tabelle 5 und Tabelle 6). Vergleiche zwischen Remimazolam und Midazolam sind deskriptiv, und es wurde kein Signifikanztest durchgeführt. In der dedizierten Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfung CNS7056-015 bei Patienten mit ASA-PS III/IV wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet; die Eingriffs-Erfolgsrate betrug 27/32 (84,4 %) bei Remimazolam und 0 % bei Placebo.

**Tabelle 5: Eingriffs-Erfolgsraten in klinischen Phase-III-Prüfungen mit intravenös angewendetem Remimazolam für eine Eingriffsdauer von < 30 Minuten (Intent-to-treat-Kollektiv)**

Prüfung	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (Rescue-Midazolam) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (Rescue-Midazolam) (N = 58)
Eingriffs-Erfolg [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Eingriffs-Misserfolg [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Rescue-Sedativum angewendet [N]	9	63	55	38	37	53
Zu viele Dosen innerhalb des Zeitraums [N]	17	55	42	10	10	10
Eingriff nicht abgeschlossen [N]	7	2	1	9	5	3

Das Intent-to-treat-Analysekollektiv umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

**Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung**

**Tabelle 6: Eingriffs-Erfolgsraten in klinischen Phase-III-Prüfungen mit intravenös angewendetem Remimazolam für eine Eingriffsdauer von  $\geq 30$  Minuten (Intent-to-treat-Kollektiv)**

Prüfung	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (Rescue-Midazolam) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (Rescue-Midazolam) (N = 5)
Eingriffs-Erfolg [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Eingriffs-Misserfolg [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Rescue-Sedativum angewendet [N]	1	3	2	11	2	4
Zu viele Dosen innerhalb des Zeitraums [N]	1	1	2	4	0	0
Eingriff nicht abgeschlossen [N]	0	0	0	0	0	0

Das Intent-to-treat-Analysekollektiv umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

Wirkungseinsetzen und Erholungsprofil von Remimazolam wurden durch sekundäre Endpunkte beschrieben, die die Zeit bis zu einem Ereignis darstellten und in den

zwei Phase-III-Prüfungen CNS7056-006 und CNS7056-008 beurteilt wurden. Die Zeit bis zum Beginn des Eingriffs war in der Remimazolam-Gruppe kürzer ( $p < 0,01$ )

als in der mit Placebo (Rescue-Midazolam) behandelten Gruppe (Tabelle 7). Die Zeit bis zur Erholung ist nach Dauer des Eingriffs aufgeführt (Tabellen 8 und 9).

**Tabelle 7: Zeit bis zum Beginn des Eingriffs in klinischen Phase-III-Prüfungen mit intravenös angewendetem Remimazolam (Intent-to-treat-Kollektiv)**

Prüfung	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (Rescue-Midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (Rescue-Midazolam)
Anzahl der Patienten in der Auswertung	296	102	60	300	68	60
Median (95%-KI)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0, 20,0)	19,5 (18,0, 21,0)	4,1 (4,0, 4,8)	15,5 (13,8, 16,7)	17,0 (16,0, 17,5)
Min, Max	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Das Intent-to-treat-Analysekollektiv umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

**Tabelle 8: Zeit bis zur Erholung in klinischen Phase-III-Prüfungen mit intravenös angewendetem Remimazolam für eine Eingriffsdauer von  $< 30$  Minuten (Intent-to-treat-Kollektiv)**

Prüfung	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (Rescue-Midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (Rescue-Midazolam)
<b>Zeit bis zur vollständigen Wachheit<sup>1</sup> ab der letzten Dosis (Minuten)</b>						
Anzahl der Patienten in der Auswertung	284	97	57	268	63	54
Median (95%-KI)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29,0 (24,0, 33,0)	10,3 (9,8, 12,0)	18,0 (11,0, 20,0)	17,5 (13,0, 23,0)
Min, Max	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
<b>Zeit bis zur Bereitschaft für die Entlassung<sup>2</sup> ab der letzten Dosis (Minuten)</b>						
Anzahl der Patienten in der Auswertung	294	98	58	260	62	53
Median (95%-KI)	51,0 (49,0, 54,0)	56,5 (52,0, 61,0)	60,5 (56,0, 67,0)	62,5 (60,0, 65,0)	70,0 (68,0, 87,0)	85,0 (71,0, 107,0)
Min, Max	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
<b>Zeit bis zur Wiederherstellung des Normalzustands<sup>3</sup> ab der letzten Dosis (Stunden)</b>						
Anzahl der Patienten in der Auswertung	292	95	54	230	56	46
Median (95%-KI)	3,2 (3,0, 3,5)	5,7 (4,5, 6,9)	5,3 (3,3, 7,2)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Min, Max	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Hinweis<sup>1</sup>: „Vollständige Wachheit“ ist definiert als die erste von drei aufeinanderfolgenden Messungen auf der MOAA/S-Skala (insgesamt 5 Messungen) ab dem Startzeitpunkt der letzten Dosis des Prüfpräparats oder Rescue-Arzneimittels.

Hinweis<sup>2</sup>: Die „Zeit bis zur Bereitschaft für die Entlassung“ wurde durch einen Gehetest ermittelt.

Hinweis<sup>3</sup>: Datum und Uhrzeit der „Wiederherstellung des Normalzustands“ nach der subjektiven Auffassung des Patienten wurden telefonisch durch das Studienpersonal an Tag 4 (+3/-1 Tage) nach dem Eingriff erfasst.

Das Intent-to-treat-Analysekollektiv umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

**Tabelle 9: Zeit bis zur Erholung in klinischen Phase-III-Prüfungen mit intravenös angewendetem Remimazolam für eine Eingriffsdauer von  $\geq 30$  Minuten (Intent-to-treat-Kollektiv)**

Prüfung	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (Rescue-Midazolam)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (Rescue-Midazolam)
Zeit bis zur vollständigen Wachheit <sup>1</sup> ab der letzten Dosis (Minuten)						
Anzahl der Patienten in der Auswertung	1	3	2	30	4	5
Median (95%-KI)	6,0 (n. z.)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Min, Max	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Zeit bis zur Bereitschaft für die Entlassung <sup>2</sup> ab der letzten Dosis (Minuten)						
Anzahl der Patienten in der Auswertung	1	3	2	29	4	5
Median (95%-KI)	58,0 (n. z.)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Min, Max	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Zeit bis zur Wiederherstellung des Normalzustands <sup>3</sup> ab der letzten Dosis (Stunden)						
Anzahl der Patienten in der Auswertung	1	3	2	19	4	3
Median (95%-KI)	3,3 (n. z.)	8,1 (7,0, 14,4)	5,2 (4,6, 5,8)	16,7 (4,7, 21,0)	2,7 (0,9, 5,1)	9,1 (3,6, 37,0)
Min, Max	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Hinweis<sup>1</sup>: „Vollständige Wachheit“ ist definiert als die erste von drei aufeinanderfolgenden Messungen auf der MOAA/S-Skala (insgesamt 5 Messungen) ab dem Startzeitpunkt der letzten Dosis des Prüfpräparats oder Rescue-Arzneimittels.

Hinweis<sup>2</sup>: Die „Zeit bis zur Bereitschaft für die Entlassung“ wurde durch einen Gehtest ermittelt.

Hinweis<sup>3</sup>: Datum und Uhrzeit der „Wiederherstellung des Normalzustands“ nach der subjektiven Auffassung des Patienten wurden telefonisch durch das Studienpersonal an Tag 4 (+3/-1 Tage) nach dem Eingriff erfasst.

Das Intent-to-treat-Analysekollektiv umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.  
n. z.: nicht zutreffend

**Klinische Sicherheit**

Bei Eingriffen mit einer Dauer von weniger als 30 Minuten betrug die Inzidenz therapieassoziiertes unerwünschter Ereignisse in der Remimazolam-, in der Midazolam- und in der Placebo-Gruppe 80,9 %, 90,8 % und 82,3 %. Bei Eingriffen mit einer Dauer von 30 Minuten oder mehr betrug die Inzidenz therapieassoziiertes unerwünschter Ereignisse 87,1 % in der Remimazolam-Gruppe und 100 % sowohl in der Midazolam als auch in der Placebo-Gruppe.

**Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Byfavo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsbereich Sedierung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Resorption**

Remimazolam wird intravenös angewendet.

**Verteilung**

Remimazolam hat eine mittlere Verteilungshalbwertszeit ( $t_{1/2\alpha}$ ) von 0,5 bis 2 Minuten. Sein Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) beträgt 0,9 l/kg. Remimazolam und sein Hauptmetabolit (CNS7054) zeigen eine

mäßige (~90 %) Bindung an Plasmaproteine, und zwar hauptsächlich an Albumin.

**Biotransformation**

Remimazolam ist ein Arzneimittel vom Ester-Typ das schnell vom Enzym CES-1, das sich hauptsächlich in der Leber befindetet, in den pharmakologisch inaktiven Carboxylsäure-Metaboliten (CNS7054) umgewandelt wird.

Der Haupt-Stoffwechselweg von Remimazolam ist die Umwandlung in CNS7054, das anschließend in geringem Maße mittels Hydroxylierung und Glucuronidierung weiter metabolisiert wird. Die Umwandlung in CNS7054 wird durch Carboxylesterasen (hauptsächlich Typ 1A) in der Leber vermittelt, ohne wesentliche Beteiligung von Cytochrom-P450-Enzymen.

*In-vitro*-Studien haben keine Hinweise dafür geliefert, dass Remimazolam oder CNS7054 die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 und CYP2C8 hemmen. Beim Menschen findet keine Induktion der hauptsächlich induzierbaren P450-Isoenzyme 1A2, 2B6 und 3A4 statt. *In-vitro*-Studien haben keinen klinisch relevanten Einfluss von CES-Inhibitoren und -Substraten auf den Metabolismus von Remimazolam gezeigt. Remimazolam war kein relevantes Substrat eines Panels an humanen Arzneimitteltransportern

(OATP1B1, OATP1B3, BCRP und MDR1 [= P-Glykoprotein]). Dasselbe trifft bei einem Test von CNS7054 im Hinblick auf MRP2-4 zu. Im Gegensatz dazu wurde festgestellt, dass CNS7054 ein Substrat von MDR1 und BCRP ist. Im Zusammenhang mit Remimazolam oder CNS7054 wurde keine relevante Hemmung der humanen Arzneimitteltransporter OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP oder MDR1 beobachtet.

**Elimination**

Remimazolam hat eine mittlere Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) von 7 bis 11 Minuten. Die Clearance ist hoch ( $68 \pm 12$  l/h) und nicht vom Körpergewicht abhängig. Bei gesunden Probanden werden mindestens 80 % der Remimazolam-Dosis innerhalb von 24 Stunden als CNS7054 mit dem Urin ausgeschieden. Im Urin werden lediglich Spuren (< 0,1 %) von unverändertem Remimazolam nachgewiesen.

**Linearität**

Die Remimazolam-Dosis im Vergleich zur maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und zur Gesamtexposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Remimazolam wiesen bei menschlichen Freiwilligen im Dosisbereich von 0,01 mg/kg bis 0,5 mg/kg auf eine dosisproportionale Beziehung hin.

# Byfavo 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

## Besondere Patientengruppe

### Ältere Patienten

Das Alter hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Remimazolam, wenn dieses zur prozeduralen Sedierung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

### Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Remimazolam war bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit leichter bis terminaler Niereninsuffizienz (einschließlich Patienten mit einer GFR < 15 ml/min) nicht verändert (siehe Abschnitt 4.2).

### Leberfunktionsstörung

Eine schwere Leberfunktionsstörung führte zu einer verminderten Clearance und folglich zu einer längeren Zeit bis zur Erholung von der Sedierung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die folgende Nebenwirkung wurde nicht in klinischen Studien, sondern bei Tieren beobachtet, die eine Infusion der Lösung in Konzentrationen erhalten haben, die der in der klinischen Praxis angewendeten Konzentration ähnlich waren:

Primäre Läsionen aufgrund einer mechanischen Reizung der Gefäßwand beim Einstechen können durch Remimazolam-Konzentrationen über 1 mg/ml bis 2 mg/ml (Infusion) oder über 5 mg/ml bei der Bolusverabreichung verschlimmert werden.

## Reproduktion und Entwicklung

Mit der maximal verträglichen Dosis durchgeführte Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität und auf für die Reproduktionsfunktion relevante Parameter. In Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Kaninchen waren selbst bei den höchsten Dosierungen, bei denen Anzeichen für eine Toxizität beim Muttertier zu erkennen waren, nur marginale embryotoxische Wirkungen zu beobachten (reduziertes Fötusgewicht und leicht erhöhte Inzidenz von Frühresorptionen und Resorptionen insgesamt). Remimazolam und sein Hauptmetabolit gehen bei Ratten und Kaninchen in die Milch des Muttertiers über. Die inaktive Hauptmetabolit CNS7054 wurde im Plasma säugender Kaninchenjungen nachgewiesen, allerdings ist nicht bekannt, ob Remimazolam über die Milch auf säugende Nachkommen übergeht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dextran 40  
Lactose-Monohydrat  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten von Byfavo mit gleichzeitig verabreichten Lösungen können eine Präzipitation/Trübung verursachen, die

zum Verschluss des vaskulären Zugangs führen kann. Byfavo ist mit Ringer-Lactat-Infusionslösung (auch als Ringer-Lactat nach Hartmann oder zusammengesetzte Natriumlactat-Lösung bekannt), Ringer-Acetat-Infusionslösung und Ringer-Bikarbonat-Infusionslösung sowie mit anderen alkalischen Lösungen inkompatibel, da das Arzneimittel ab einem pH-Wert von 4 und höher eine geringe Löslichkeit hat.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder über die gleiche Infusionsleitung verabreicht werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

4 Jahre

#### Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 20 °C bis 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Öffnungs-/Rekonstitutions-/Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas Typ 1 mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einem Siegel (Aluminium) mit blauer Schutzkappe aus Polypropylen.

Packungsgröße: Packung mit 10 Durchstechflaschen

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Hinweise zur Anwendung

Byfavo muss vor der Anwendung unter aseptischen Bedingungen rekonstituiert werden.

Byfavo ist zu rekonstituieren, indem 8,2 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hinzugegeben werden. Die rekonstituierte Lösung ist klar, farblos bis blassgelb, praktisch frei von sichtbaren Partikeln und enthält 2,5 mg/ml Remimazolam. Die Lösung ist zu verwerfen, wenn sichtbare Partikel oder eine Verfärbung festgestellt werden. Byfavo ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach Anbruch ist der

Inhalt der Durchstechflasche in der Regel unverzüglich anzuwenden (Abschnitt 6.3). Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

#### Anwendung zusammen mit anderen Flüssigkeiten

Wenn Byfavo mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert wird, wurde die Kompatibilität mit den folgenden Lösungen nachgewiesen:

Glucose 5 % w/v Infusionslösung,  
Glucose 20 % w/v Infusionslösung,  
Natriumchlorid 0,45 % w/v und Glucose 5 % w/v Infusionslösung,  
Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 % w/v) Infusionslösung,  
Ringerlösung (Natriumchlorid 8,6 g/l, Kaliumchlorid 0,3 g/l, Calciumchlorid-Dihydrat 0,33 g/l)

#### Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PAION Pharma GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Deutschland  
Tel.: +800 4453 4453  
E-Mail: info@paion.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1505/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERST-ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. März 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

07/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.