

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

▼ 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 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Remimazolambesilat entsprechend 50 mg Remimazolam.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 5 mg Remimazolam.

Das Konzentrat muss verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 1–2 mg/ml zu erreichen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 198 mg Dextran 40.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes bis grauweißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Remimazolam 50 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remimazolam darf nur in Krankenhäusern oder angemessen ausgestatteten Tageskliniken von in Anästhesie ausgebildeten Ärzten verabreicht werden.

Kreislauf- und Atemfunktionen sollten ständig überwacht werden (z. B. Elektrokardiographie (EKG), Pulsoximetrie), und Einrichtungen zur Erhaltung freier Atemwege, künstliche Beatmung und andere Wiederbelebungseinrichtungen sollten jederzeit sofort zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosis von Byfavo sollte auf der Grundlage der Reaktion des Patienten und der verwendeten Prämedikation individuell angepasst werden.

In der Regel werden zusätzliche Opioidanalgetika in Kombination mit Byfavo verabreicht.

Einleitung der Anästhesie

Die Infusionsgeschwindigkeit von Remimazolam sollte auf 6 mg/min eingestellt und an der Reaktion des Patienten gemessen werden, bis klinische Anzeichen des Einsetzens der Anästhesie anzeigen, und kann bei Bedarf auf maximal 12 mg/min erhöht werden. Die meisten erwachsenen Patienten benötigen vermutlich 10–40 mg Byfavo.

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die Anästhesie wird durch die Verabreichung

von Remimazolam als Dauerinfusion aufrechterhalten.

Die empfohlene Anfangsdosis für die Aufrechterhaltung der Anästhesie beträgt 1 mg/min Remimazolam mit einer Spanne von 0,1 bis 2,5 mg/min, basierend auf der klinischen Beurteilung, um eine ausreichende Anästhesie aufrechtzuerhalten.

Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie können während der laufenden Infusion je nach klinischen Erfordernissen zusätzliche Boli von 6 mg über eine Minute gegeben werden. Innerhalb von 60 Minuten können maximal drei (3) Boli im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden.

Gegen Ende der Operation (z. B. 15 Minuten vor dem Ende) kann die Dosis von Remimazolam heruntertitriert werden, um ein schnelleres Erwachen aus der Anästhesie zu ermöglichen.

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 Anästhetika. 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). Die Anfangsdosis sollte im unteren Bereich angesetzt werden.

Nierenfunktionsstörung

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

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 Zeitpunkts 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.

Sonstige Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam die sich einer intrakraniellen Operation unterziehen, und bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Störungen 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 und verdünnt werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine 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 Dosierung einhergehen. 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 Dosierung führt.

Besondere Aufmerksamkeit ist bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 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 Atemdepression, Koma und Tod führen. Bei Patienten, die seit längerer Zeit Opiode 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 zentralnervös (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 Atemdepression führt (siehe Abschnitt 4.5).

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

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/hypnotischen Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Anästhesie zu erreichen. Eine ähnliche Wirkung kann auch bei anderen ZNS-dämpfenden Substanzen beobachtet werden. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu befolgen und eine Auftitration basierend auf dem Ansprechen des Patienten vorzunehmen, bis die gewünschte Anästhesietiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Ausbildung im Bereich der Anästhesie angewendet werden; 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). 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). 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 Zweckentfremdungs- oder Missbrauchsrisiko bestehen.

Delirium

In verschiedenen publizierten Studien mit Sedativa oder Anästhetika, die bei Operationen oder tiefer Sedierung auf der Intensivstation verwendet werden, treten postoperative Delirien und damit zusammenhängende neuropsychiatrische Ereignisse mit einer Inzidenzrate von 4 bis 53,3 % auf. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem hohes Alter, vorbestehende kognitive Störungen, Dauer und Tiefe der Anästhesie oder Sedierung, höhere Dosen von länger wirkenden Benzodiazepinen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes, Elektrolytstörungen, Hypoxie, Hyperkapnie, Hypotonie und Infektionen. Obwohl unklar ist, ob Remimazolam selbst das Risiko eines postoperativen Delirs verursachen oder dazu beitragen kann, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Wenn ein postoperatives Delirium auftritt, sollten neben einer angemessenen Behandlung des Delirs selbst auch alle in Frage kommenden Risikofaktoren entsprechend behandelt werden. Die Patienten sollten nicht entlassen werden, bevor sie ihre kognitiven Fähigkeiten vollständig wiedererlangt haben, da ein potenzielles Risiko z. B. für Unfälle besteht.

Paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch-klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutreaktionen, Aggressivität, paroxysmaler Erregung und Übergriffe wurden unter Benzodiazepinen berichtet. Diese Reaktionen treten eher bei älteren Patienten, bei hohen Dosen und/oder bei schneller Verabreichung der Injektion auf.

Verlängerte Wirkung des Arzneimittels

Bei einigen Patienten wurde postoperativ nach Beendigung der Remimazolam-Verabreichung eine verlängerte Wirkung von Remimazolam (Sedierung, Zeit bis zur Orientierung) beobachtet. Dies trat häufiger bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt), bei Patienten mit ASA III-IV und bei Patienten auf, die während der letzten Stunde der Anästhesie eine höhere Remimazolam-Dosis erhielten (siehe Abschnitt 4.8.).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält in jeder 50-mg-Durchstechflasche 198 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 Sedierungs-/Anästhesietiefe 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 (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 Beendigung 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

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

führen und keine Maschinen zu bedienen. Ein Arzt sollte entscheiden, wann der Patient nach Hause entlassen werden oder seine normalen Aktivitäten wiederaufnehmen kann. 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 intravenöses Remimazolam

zur Allgemeinanästhesie erhielten, sind Hypotonie (51 %), Übelkeit (22,1 %), Erbrechen (15,2 %) und Bradykardie (12,8%). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten von Hypotonie und Bradykardie 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 Allgemeinanästhesie

beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1 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 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| | |
|---|--|
| Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt | Anaphylaktische Reaktion |
| Psychiatrische Erkrankungen Häufig | Agitiertheit |
| Erkrankungen des Nervensystems Häufig | Kopfschmerzen Schwindelgefühl |
| Herzerkrankungen Sehr häufig | Bradykardie ^{1*} |
| Gefäßerkrankungen Sehr häufig | Hypotonie ^{2*} |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig Gelegentlich | Atemdepression ^{3*} Schluckauf |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Gelegentlich | Übelkeit Erbrechen Glossoptosis |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Häufig Häufig Gelegentlich | Schüttelfrost Arzneimittelwirkung verlängert ^{4*} Hypothermie |

¹ Bradykardie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Bradykardie, Sinusbradykardie und Herzfrequenz erniedrigt.

² Hypotonie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypotonie, Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs, Hypotonie nach einem Eingriff, Blutdruck erniedrigt, mittlerer arterieller Blutdruck erniedrigt, Orthostasesyndrom und orthostatische Intoleranz.

³ Atemdepression umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypoxie, Atemfrequenz erniedrigt, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Hypopnoe, Atemdepression und Atemstörung

⁴ Verlängerte Arzneimittelwirkung umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: verzögertes Erwachen aus der Anästhesie, Somnolenz und Wirkung eines therapeutischen Produkts verlängert.

* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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 1); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 2 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 2: Ausgewählte Nebenwirkungen

| Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis | Leicht | Mittelschwer | Schwer |
|---|--------|--------------|--------|
| Bradykardie | | | |
| Bradykardie | 6,1 % | 3,7 % | 0,3 % |
| Herzfrequenz erniedrigt | 1,2 % | 0,6 % | 0 % |
| Hypotonie | | | |
| Blutdruck erniedrigt | 18 % | 2,1 % | 0 % |
| Hypotonie | 14,8 % | 9,7 % | 0,6 % |
| Mittlerer arterieller Druck erniedrigt | 3 % | 0,1 % | 0 % |
| Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs | 2,5 % | 0,6 % | 0 % |
| Atemdepression | | | |
| Sauerstoffsättigung erniedrigt | 3,7 % | 0,7 % | 0,3 % |
| Hypoxie | 3 % | 0,3 % | 0 % |

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Sonstige besondere Patientengruppen

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

Kardiorespiratorische Nebenwirkungen

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (62,4 % vs. 35,4 %), Atemdepression (11,6 % vs. 5,8 %) und Bradykardie (19 % vs. 4,5 %) 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 (70,2 % vs. 32,6 %), Atemdepression (15,7 % vs. 2,4 %) und Bradykardie (18,1 % vs. 6,9 %) auf als Patienten mit ASA-PS I-II (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Verlängerte Sedierung

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter dem Begriff „Arzneimittelwirkung verlängert“ (11 % vs. 2,3 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Bei Patienten mit ASA-PS III-IV war die Häufigkeit der verlängerten Arzneimittelwirkung ebenfalls höher (12,7 % vs. 1,2 %) als bei Patienten mit ASA-PS I-II (siehe Abschnitt 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 klinischen Studie zur Beurteilung von Remimazolam bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen waren (siehe 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 Symptome äußern kann: Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression.

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 angewandeter 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/Hypnotikum. 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_A]-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_A-Rezeptors.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die primäre pharmakodynamische Wirkung von Remimazolam ist die Sedierung und Hypnose.

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. Während der Aufrechterhaltung der Anästhesie liegen die Plasmakonzentrationen von Remimazolam

normalerweise im Bereich von 1 µg/ml, wenn Remifentanil gleichzeitig verabreicht wurde. 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Remimazolam basierte auf zwei zulassungsrelevanten Studien, CNS7056-022 und ONO-2745-05 bei erwachsenen Patienten (im Alter von 20 bis 91 Jahren) mit ASA-PS I-IV, die sich gemischten elektiven Operationen unterzogen. Die Datenbank zu Remimazolam umfasste darüber hinaus eine weitere Propofol-kontrollierte klinische Studien bei Herzoperationen (CNS7056-010 und CNS7056-011).

ONO-2745-05: Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie der Phase IIb/III zu Remimazolam im Vergleich zu Propofol bei chirurgischen Patienten der ASA-Klasse I oder II, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen mussten, durchgeführt in Japan. Remimazolam wurde in einer Dosis von 6 (n = 158) oder 12 mg/kg/h (n = 156) durch intravenöse Dauerinfusion bis zum Verlust des Bewusstseins verabreicht. Nach dem Verlust des Bewusstseins wurde eine intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 1 mg/kg/h begonnen. Anschließend wurde die Infusionsrate je nach Bedarf angepasst (maximal zulässige Dosis 2 mg/kg/h), wobei der Allgemeinzustand der einzelnen Teilnehmer bis zum Ende des Eingriffs überwacht wurde.

CNS7056-022: Dies war eine europäische Bestätigungsstudie zum Nachweis einer nichtunterlegenen Wirksamkeit und einer überlegenen hämodynamischen Stabilität von Remimazolam im Vergleich zu Propofol bei der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie während einer elektiven Operation bei Patienten der ASA-Klasse III oder IV. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip dem Remimazolam-Arm (n = 270) oder dem Propofol-Arm (n = 95) zugeteilt. Remimazolam wurde in einer Dosis von 6 mg/min für 3 Minuten verabreicht, gefolgt von 2,5 mg/min für 7 Minuten und 1,5 mg/min für weitere 10 Minuten. Danach wurde die Allgemeinanästhesie mit einer Infusionsrate von 1 mg/min mit Anpassungen von 0,7–2,5 mg/min auf der Basis der Überwachung des Allgemeinzustands der einzelnen Teilnehmer bis zum Ende der Operation aufrechterhalten.

Die primären Endpunkte in den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen waren definiert als:

- Anteil der Aufrechterhaltungszeit der Allgemeinanästhesie mit einem Narcotrend-Index (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Funktionelle Eignung als Narkotikum, beurteilt anhand dreier zusammengesetzter Variablen: „intraoperatives Aufwachen oder Erinnern“, „Erfordernis einer Rescue-Sedierung mit anderen Sedativa“ und „Körperbewegung“. (ONO-2745-05).

Der primäre Endpunkt wurde in beiden klinischen Studien erreicht (siehe Tabelle 3). Alle Dosen von Remimazolam waren Propofol nicht unterlegen.

Tabelle 3: Primäre Endpunkte aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen

| | CNS7056-022 | | ONO-2745-05 | | |
|--|-------------------|------|-------------------|--------------------|-------|
| | RMZ6 ¹ | PROP | RMZ6 ² | RMZ12 ³ | PROP |
| Eignung als Narkotikum | – | – | 100 % | 100 % | 100 % |
| Mittlere Zeit Narcotrend-Index ≤ 60 | 95 % | 99 % | – | – | – |

Induktionsdosis 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) oder 12 mg/kg/h (3); RMZ; Remimazolam, PROP: Propofol

Bei CNS7056-022 war die hämodynamische Stabilität, bewertet als absolute oder relative Hypotonie und Vasopressor-Einsatz, ein wichtiger sekundärer Endpunkt. Dies wurde

in der Zeit vor Beginn der Operation bewertet und ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei den mit Remimazolam behandelten Patienten traten weniger Ereignisse auf, bei

denen der mittlere arterielle Druck (MAP) 1 Minute lang unter 65 mmHg lag, und weniger Ereignisse, bei denen ein Vasopressor verabreicht wurde.

Tabelle 4: Sekundäre Endpunkte in der klinischen Phase-III-Studie CNS7056-022

| Endpunkt | Remimazolam N = 270 | Propofol N = 95 |
|---|---|---|
| MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg zu Beginn des Prüfpräparats bis 15 Minuten nach der Inzision über 1 Minute, Anzahl der Ereignisse Mittelwert ± Standardabweichung KI 95 % Median (Minimum, Maximum) Least-Square-Mean-Differenz zwischen den Behandlungen (95%-KI) | 6,62 ± 6,604 (5,83 bis 7,41) 5 (2; 10) 1,9292 (0,2209–3,6375) | 8,55 ± 8,944 (6,75 bis 10,4) 6 (3; 11) |
| Norepinephrin-Anwendung Norepinephrin-Boli oder -Infusion oder - Dauerinfusion über 2 Minuten, Anzahl der Ereignisse Mittelwert ± Standardabweichung KI 95 % Median (Minimum, Maximum) Least-Square-Mean-Differenz zwischen den Behandlungen (95%-KI) | 14,06 ± 13,540 (12,4 bis 15,7) 12 (0; 63) 5,8009 (2,5610–9,0409) | 19,86 ± 14,560 (16,9 bis 22,8) 21 (0; 66) |
| MAP < 65 mmHg UND/ODER Norepinephrin-Anwendung Anzahl der Ereignisse Mittelwert ± Standardabweichung KI 95 % Median (Minimum, Maximum) Least-Square-Mean-Differenz zwischen den Behandlungen (95%-KI) | 20,68 ± 16,444 (18,7 bis 22,6) 21 (0; 68) 7,7301 (3,8090–11,651) | 28,41 ± 17,468 (24,9 bis 31,9) 30 (0; 75) |

IMP = Prüfpräparat; MAP = mittlerer arterieller Druck

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Wirkungseinsetzen und Erholungsprofil von Remimazolam wurden durch sekundäre Endpunkte beschrieben, die die Zeit bis

zu einem Ereignis darstellten und in den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen beurteilt wurden. In jeder Prüfung war die Zeit

bis zur Erreichung der Aufwachendpunkte in den Remimazolam-Gruppen etwas länger als in der Propofol-Gruppe (Tabelle 5).

Tabelle 5: Induktions- und Aufwachendpunkte in klinischen Studien der Phase III

| Mediane Zeit | CNS 7056-022 | | ONO-2745-05 | | |
|--|---|--|---|---|---|
| | RMZ ¹ | PROP ⁴ | RMZ6 ² | RMZ12 ³ | PROP |
| Induktionsendpunkte | | | | | |
| - Zeit bis Verlust des Bewusstseins Patienten (n) 95 % KI Q1; Q3 Min; Max | 2,5 min 268 2,5–2,8 min 2,0; 3,3 min N.z. | 3 min 95 3,0–3,2 min 2,5; 3,7 min N.z. | 100,5 s 150 N.z. N.z. 24; 165 s | 87,5 s 150 N.z. N.z. 30; 170 s | 80 s 75 N.z. N.z. 17; 280 s |
| Aufwachendpunkte Zeit von Ende der Prüfpräparat [§] - Verabreichung bis | | | | | |
| - Extubation Patienten (n) 95 % KI Q1; Q3 Min; Max | 12 min 263 11–13 min 8; 18 min N.z. | 11 min 95 10–12 min 8; 15 min N.z. | 15,5 min 150 N.z. N.z. 3; 104 min | 18 min 150 N.z. N.z. 2; 58 min | 12 min 75 N.z. N.z. 3; 42 min |
| - Erwachen [#] Patienten (n) 95 % KI Q1; Q3 Min; Max | 15 min 257 13–17 min 9; 26 min N.z. | 12 min 95 10–13 min 8; 16 min N.z. | 12 min 150 N.z. N.z. 1; 87 min | 12 min 150 N.z. N.z. 0; 50 min | 10 min 75 N.z. N.z. 0; 24 min |
| - Orientierung ^{##} Patienten (n) 95 % KI Q1; Q3 Min; Max | 54 min 262 47–61 min 31; 88 min N.z. | 30 min 95 27–33 min 22; 48 min N.z. | 21 min 149 N.z. N.z. 3; 106 min | 21 min 149 N.z. N.z. 2; 125 min | 14 min 75 N.z. N.z. 4; 86 min |
| - modifizierter Aldrete-Score ≥ 9 Patienten (n) 95 % KI Q1; Q3 Min; Max | 53 min 260 44–58 min 30; 98 min N.z. | 37 min 94 28–45 min 21; 88 min N.z. | N.z. | N.z. | N.z. |
| - Entlassung aus dem Operationssaal Patienten (n) 95 % KI Q1; Q3 Min; Max | N.z. | N.z. | 25 min 150 N.z. N.z. 4; 144 min | 25 min 150 N.z. N.z. 5; 125 min | 16 min 75 N.z. N.z. 5; 87 min |

Induktionsdosen Remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h oder (3) 12 mg/kg/h, (4) Propofoldosis gleich wirksam wie Remimazolam

ONO-2745-05: Öffnen der Augen; CNS7056-022: Reaktion auf verbale Aufforderung ((MOAA/S ≥ 4)

ONO-2745-05: Angabe des Geburtsdatums; CNS7056-022: vierfach orientiert (Ort, Zeit, Situation und Person)

§ Prüfpräparat

Klinische Sicherheit

Die Inzidenz therapieassoziierten unerwünschter Ereignisse in den Propofol-kontrollierten Studien betrug 90,7 % in den Remimazolam-

Gruppen mit niedriger Induktionsdosis, 83,7 % in den Remimazolam-Gruppen mit hoher Induktionsdosis und 92,5 % in den Propofol-Gruppen. Insbesondere die Inzidenz

hämodynamischer unerwünschter Ereignisse war in den Remimazolam-Dosisgruppen geringer als in den Propofol-Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit der Nebenwirkung hämodynamische Instabilität in Propofol-kontrollierten klinischen Studien

| Gesamtzahl der Patienten | Remimazolam N = 671 | Propofol N = 226 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen | | |
| Hypotonie n (n/N %) [95%-KI] | 344 (51,3 %) [47,5–55,0] | 150 (66,4 %) [59,0–72,2] |
| Bradykardie n (n/N %) [95%-KI] | 96 (14,3 %) [11,9–17,2] | 50 (22,1 %) [17,2–28,0] |

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 Allgemeinanästhesie 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_{1/2α}) 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 befindet, in einen pharmakologisch inaktiven Carboxylsäure-Metaboliten (CNS7054) umgewandelt wird.

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

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 hauptsächlichlichen 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 simulierte kontextsensitive Halbwertszeit nach einer Infusion von 4 Stunden beträgt $6,6 \pm 2,4$ Minuten. Die Clearance ist hoch (68 ± 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.

Besondere Patientengruppe

Ältere Patienten

Das Alter hat keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Remimazolam (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 den in der klinischen Praxis angewendeten Konzentrationen 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, Kaninchen und Schafen in die Milch des Muttertiers über. Die inaktive Hauptmetabolit CNS7054 wurde im Plasma säugender Kaninchenjungen nachgewiesen. Bei säugenden Lämmern führte die orale Verabreichung von mit Remimazolam versetzter Milch zu einer vernachlässigbaren Bioverfügbarkeit.

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 grüner Schutzkappe aus Polypropylen.

Packungsgröße: Packung mit 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche ist nur zur Einmalanwendung bestimmt.

Die Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Nach Anbruch ist der Inhalt der Durchstechflasche unverzüglich anzuwenden (Abschnitt 6.3).

Anweisungen zur Rekonstitution

Byfavo ist zu rekonstituieren, indem 10 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) hinzugegeben werden und das Pulver durch vorsichtiges Schwenken vollständig gelöst wird. Rekonstituiertes Byfavo ist klar, farblos bis blassgelb. Die Lösung ist zu verwerfen, wenn sichtbare Partikel oder eine Verfärbung festgestellt werden.

Anweisungen zur Verdünnung

Vor der Verabreichung muss die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt werden. Das entsprechende Volumen der rekonstituierten Remimazolam-Lösung muss aus der/den Durchstechflasche(n) entnommen und in eine Spritze oder einen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) gegeben werden, um eine Endkonzentration von 1–2 mg/ml Remimazolam zu erreichen (Tabelle 7).

Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Tabelle 7 Verdünnungsanweisungen

| Rekonstituierte Lösung | Endkonzentration 2 mg/ml | Endkonzentration 1 mg/ml |
|---|---|---|
| 5 mg/ml (50 mg rekonstituiert mit 10 ml) | 10 ml der rekonstituierten Lösung mit 15 ml Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung verdünnen | 10 ml der rekonstituierten Lösung mit 40 ml Natriumchlorid 0,9 % Injektionslösung verdünnen |

Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 4.2.

Anwendung zusammen mit anderen Flüssigkeiten

Wenn Byfavo mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert und verdünnt wird, wie oben beschrieben, 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 0,9 % w/v Infusionslösung,
- Ringerlösung (Natriumchlorid 8,6 g/l, Kaliumchlorid 0,3 g/l, Calciumchlorid-Dihydrat 0,33 g/l)

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

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/1/20/1505/002

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.