

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Byfavo 20 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat remimazolam-besilaat overeenkomend met 20 mg remimazolam.

Na reconstitutie bevat elke ml 2,5 mg remimazolam.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 79,13 mg dextran 40 voor injectie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Remimazolam is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor procedurele sedatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Remimazolam mag uitsluitend worden toegediend door professionele zorgverleners die ervaring hebben met sedatie. De patiënt moet gedurende de hele ingreep worden gecontroleerd door een afzonderlijke zorgverlener die niet betrokken is bij de uitvoering van de ingreep en als enige taak heeft de patiënt te controleren. Dit personeel moet getraind zijn in het opsporen en behandelen van luchtwegobstructie, hypoventilatie en apneu, waaronder het in stand houden van een open luchtweg, ondersteunende beademing en cardiovasculaire reanimatie. De ademhalings- en hartfunctie van de patiënt moet voortdurend worden gecontroleerd. Reanimatiegeneesmiddelen en op leeftijd en lichaamssomvang afgestemde apparatuur voor het herstellen van een open luchtweg en een beademingsballon moeten binnen direct handbereik zijn. Er moet een benzodiazepine-antidotum (flumazenil) klaarstaan voor onmiddellijk gebruik.

Dosering

De dosis remimazolam moet individueel worden getitreerd tot een werkzame dosis die het gewenste sedatieniveau biedt en waarmee bijwerkingen tot een minimum worden beperkt (zie tabel 1). Indien nodig kunnen aanvullende doses worden toegediend om het gewenste sedatieniveau te bereiken of te handhaven. Om het sedatieve effect volledig te kunnen beoordelen, moet ten minste 2 minuten worden gewacht voordat een aanvullende dosis wordt toegediend. Als 5 doses remimazolam binnen 15 minuten niet leiden tot het gewenste sedatieniveau, moet een aanvullend of ander sedativum worden overwogen. Remimazolam wordt gekenmerkt door een snelle inductie en een snel herstel van sedatie. In klinische proeven trad de pieksedatie 3-3,5 minuten na de initiële bolus op en waren de patiënten 12-14 minuten na toediening van de laatste dosis remimazolam volledig alert.

Het is bekend dat gelijktijdig toegediende opioïden het sedatieve effect van remimazolam versterken en de ademhalingsreactie op kooldioxide-stimulatie onderdrukken (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Tabel 1: Doseringsrichtlijnen voor volwassenen*

	Volwassenen <65 jaar	Ouderen ≥65 jaar en/of met ASA-PS[#] III-IV en/of lichaamsgewicht <50 kg
Procedurele sedatie met opioïde**	<u>Inductie</u> Dien opioïde toe* Wacht 1-2 min Aanvangsdosis: Injectie: 5 mg (2 ml) gedurende 1 min Wacht 2 min <u>Onderhoudsbehandeling / titratie</u> Injectie: 2,5 mg (1 ml) gedurende 15 sec De toegediende maximale totale dosis in de klinische proeven was 33 mg.	<u>Inductie</u> Dien opioïde toe* Wacht 1-2 min Aanvangsdosis: Injectie: 2,5-5 mg (1-2 ml) gedurende 1 min Wacht 2 min <u>Onderhoudsbehandeling / titratie</u> Injectie: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) gedurende 15 sec De toegediende maximale totale dosis in de klinische proeven was 17,5 mg.
Procedurele sedatie zonder opioïde	<u>Inductie</u> Injectie: 7 mg (2,8 ml) gedurende 1 min Wacht 2 min <u>Onderhoudsbehandeling / titratie</u> Injectie: 2,5 mg (1 ml) gedurende 15 sec De toegediende maximale totale dosis in de klinische proeven was 33 mg.	<u>Inductie</u> Injectie: 2,5-5 mg (1-2 ml) gedurende 1 min Wacht 2 min <u>Onderhoudsbehandeling / titratie</u> Injectie: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) gedurende 15 sec De toegediende maximale totale dosis in de klinische proeven was 17,5 mg.

* Voor toediening aan patiënten die gelijktijdig opioïden, CZS-dempende middelen, alcohol of benzodiazepinen gebruiken, zie rubriek 4.4.

** bijvoorbeeld 50 microgram fentanyl of een voldoende verlaagde dosis voor oudere of verzwakte patiënten. Voor in klinische proeven toegediende doses fentanyl, zie rubriek 5.1.

Classificatiesysteem voor fysieke status van de American Society of Anesthesiologists

Bijzondere populaties

Ouderen, patiënten met American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV en patiënten met lichaamsgewicht <50 kg

Oudere patiënten en patiënten met ASA-PS III-IV zijn mogelijk gevoeliger voor de effecten van sedativa. Voorafgaand aan de toediening van remimazolam is een zorgvuldige beoordeling van de algehele toestand van patiënten ≥65 jaar en/of patiënten met ASA-PS III-IV, met name met een laag lichaamsgewicht (<50 kg), derhalve van specifiek belang bij de bepaling van individuele dosisaanpassingen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Bij geen enkele graad van nierinsufficiëntie (waaronder patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] <15 ml/min) is dosisaanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

Het metaboliserende enzym (carboxylesterase-1 [CES-1]) voor remimazolam bevindt zich voornamelijk in de lever en de klaring van remimazolam wordt beïnvloed door toenemende stadia van leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte (Child-Pugh-score 5 en 6) of matige (Child-Pugh-score 7 tot 9) leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 10 tot 15; gegevens van slechts 3 personen in klinische proeven) kunnen de klinische effecten meer uitgesproken zijn en langer aanhouden dan bij

gezonde proefpersonen. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig maar het tijdstip van de titratiedoses moet zorgvuldig worden bepaald en remimazolam moet bij deze patiënten zorgvuldig worden getitreerd tot een werkzame dosis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van remimazolam bij kinderen en adolescenten van 0 tot <18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Remimazolam is bedoeld voor intraveneus gebruik. Remimazolam moet vóór gebruik worden gereconstitueerd met natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening en over toediening met andere vloeistoffen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Instabiele myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiorespiratoire bijwerkingen

Bij gebruik van remimazolam zijn cardiorespiratoire bijwerkingen gemeld, waaronder ademhalingsdepressie, bradycardie en hypotensie. De toediening van remimazolam kan gepaard gaan met een tijdelijke verhoging van de hartslag (10-20 slagen per minuut) die 30 seconden na de start van de toediening (overeenkomend met het tijdstip van maximale concentratie van remimazolam) al kan optreden en vervolgens binnen ongeveer 30 minuten na het einde van de toediening weer verdwijnt. Deze verhoging van de hartslag valt samen met een daling van de bloeddruk en kan leiden tot een verstoring van de QT-correctie voor hartslag, wat zich laat vertalen in een lichte verlenging van de QTcF in de eerste minuten na toediening.

Bijzondere aandacht is vereist bij oudere patiënten (≥ 65 jaar), patiënten met een verminderde ademhalings- en/of hartfunctie en patiënten met een slechtere algemene gezondheidstoestand (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van remimazolam en opioïden kan leiden tot diepe sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Bij patiënten met langduriger opioïdengebruik is voorzichtigheid geboden; er mag niet van uitgegaan worden dat deze effecten zullen worden afgezwakt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van alcohol / CZS-dempende middelen

Gelijktijdig gebruik van remimazolam met alcohol en/of CZS-dempende middelen moet worden vermeden. Alcoholinname moet gedurende 24 uur voorafgaand aan de toediening van remimazolam worden vermeden. Een dergelijk gelijktijdig gebruik kan leiden tot versterking van de klinische effecten van remimazolam, waaronder mogelijk ernstige sedatie of klinisch relevante ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Chronisch gebruik van CZS-dempende middelen

Patiënten die chronisch worden behandeld met benzodiazepinen (bijvoorbeeld voor slapeloosheid of angststoornissen) kunnen tolerantie voor de sedatieve effecten van remimazolam ontwikkelen. Daarom kan een hogere cumulatieve dosis remimazolam nodig zijn om het gewenste sedatieniveau te

bereiken. Aanbevolen wordt het titratieschema in rubriek 4.2 te volgen en op basis van de sedatierespons van de patiënt op te titreren tot de gewenste diepte van de sedatie is bereikt (zie rubriek 4.5).

Controle

Remimazolam mag alleen worden toegediend door professionele zorgverleners die ervaring hebben met sedatie en niet betrokken zijn bij de uitvoering van de ingreep, in een omgeving die volledig is uitgerust voor de bewaking en ondersteuning van de ademhalings- en hartfunctie. Toedienend personeel moet voldoende zijn getraind in het herkennen en behandelen van verwachte bijwerkingen, waaronder ademhalings- en hartreanimatie (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten tijdens en na de ingreep nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. De arts moet zich ook bewust zijn van de tijd die patiënten in de klinische proeven gewoonlijk nodig hadden om te herstellen van de effecten van remimazolam en gelijktijdig gebruikte opioïden (zie rubriek 5.1) en er rekening mee houden dat dit per individuele patiënt kan variëren. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd tot de professionele zorgverlener van oordeel is dat ze voldoende hersteld zijn.

Amnesie

Remimazolam kan anterograde amnesie veroorzaken. Amnesie kan, indien deze langdurig van aard is, problemen veroorzaken bij ambulante patiënten die na een ingreep op het punt staan uit het ziekenhuis te worden ontslagen. Na toediening van remimazolam moeten patiënten door hun arts worden beoordeeld en mogen ze alleen met passend advies en ondersteuning uit het ziekenhuis of de behandelkamer worden ontslagen.

Leverinsufficiëntie

De klinische effecten kunnen meer uitgesproken zijn en langer duren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie als gevolg van verminderde klaring (zie rubriek 5.2). Het tijdstip van de titratiedoses dient bijzonder zorgvuldig te worden bepaald (zie rubriek 4.2). Deze patiënten zijn mogelijk gevoeliger voor ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.8).

Myasthenia gravis

Voorzichtigheid is met name geboden bij het toedienen van remimazolam aan een patiënt met myasthenia gravis (zie rubriek 4.3).

Misbruik en lichamelijke afhankelijkheid

Remimazolam heeft een potentieel voor misbruik en afhankelijkheid. Hiermee moet rekening worden gehouden als remimazolam wordt voorgeschreven of toegediend wanneer er bezorgdheid bestaat over een verhoogd risico op verkeerd gebruik of misbruik.

Hulpstoffen

Dextran

Elke injectieflacon van dit geneesmiddel bevat 79,13 mg dextran 40 voor injectie. Dextranen kunnen bij sommige patiënten anafylactische/anafylactoïde reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties

Remimazolam wordt gemetaboliseerd door CES, type 1A. Er is geen in-vivo-onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. In-vitrogegevens worden samengevat in rubriek 5.2.

Farmacodynamische geneesmiddelinteracties

Verhoogde sedatie bij gebruik van CZS-dempende middelen en opioïden

De gelijktijdige toediening van remimazolam met opioïden en CZS-dempende middelen, waaronder alcohol, zal waarschijnlijk leiden tot versterkte sedatie en cardiorespiratoire depressie. Voorbeelden hiervan zijn opiaatderivaten (die worden gebruikt als analgetica, antitussiva of substitutiebehandelingen), antipsychotica, andere benzodiazepinen (gebruikt als anxiolytica of hypnotica), barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat; sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Gelijktijdig gebruik van remimazolam en opioïden kan leiden tot diepe sedatie en ademhalingsdepressie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op ademhalingsdepressie en diepte van de sedatie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Alcoholinname moet gedurende 24 uur voorafgaand aan de toediening van remimazolam worden vermeden, aangezien alcohol het sedatieve effect van remimazolam aanzienlijk kan versterken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van remimazolam bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Byfavo te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of remimazolam en de belangrijkste metaboliet ervan (CNS7054) in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat remimazolam en CNS7054 in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten; toediening van remimazolam aan moeders die borstvoeding geven moet derhalve worden vermeden. Als remimazolam moet worden toegediend, wordt geadviseerd de borstvoeding gedurende 24 uur na toediening te staken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van remimazolam op de vruchtbaarheid bij de mens. In onderzoek bij dieren had de behandeling met remimazolam geen effect op de paring of vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Remimazolam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voordat de patiënt remimazolam toegediend krijgt, moet hij/zij worden gewaarschuwd dat hij/zij geen voertuigen mag besturen of machines mag bedienen totdat hij/zij volledig is hersteld. Een arts dient te beslissen wanneer de patiënt naar huis mag of zijn/haar normale dagelijkse activiteiten mag hervatten, waarbij de arts zijn/haar besluit baseert op de gegevens over herstel afkomstig uit de klinische hoofdonderzoeken (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen de patiënt passend advies en ondersteuning te bieden bij de terugkeer naar huis na ontslag uit het ziekenhuis (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten met intraveneuze remimazolam zijn hypotensie (37,2%), ademhalingsdepressie (13,1%) en bradycardie (6,8%). Er moeten veiligheidsvoorzorgsmaatregelen worden genomen om het optreden van deze bijwerkingen in de klinische praktijk te beheersen (zie rubriek 4.4).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met intraveneuze remimazolam die in gecontroleerde klinische proeven bij procedurele sedatie en bij postmarketing werden waargenomen, zijn hieronder in tabel 2 weergegeven overeenkomstig de MedDRA systeem/orgaanclassificatie en frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Tabel met de lijst van bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen Vaak Vaak Soms	Hoofdpijn Duizeligheid Slaperigheid
Hartaandoeningen Vaak	Bradycardie ^{1*}
Bloedvataandoeningen Zeer vaak	Hypotensie ^{2*}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zeer vaak Soms	Ademhalingsdepressie ^{3*} Hikken
Maagdarmsstelselaandoeningen Vaak Vaak	Misselijkheid Braken
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Soms Soms	Koude rillingen Een koud gevoel

¹ Bradycardie omvat de volgende vastgestelde voorvallen: bradycardie, sinusbradycardie en verlaagde hartslag.

² Hypotensie omvat de volgende vastgestelde voorvallen: hypotensie, diastolische hypotensie, verlaagde bloeddruk, verlaagde systolische bloeddruk en verlaagde diastolische bloeddruk.

³ Ademhalingsdepressie omvat de volgende vastgestelde voorvallen: hypoxie, verlaagde ademhalingsfrequentie, respiratoire acidose, bradypneu, dyspneu, verlaagde zuurstofverzadiging, abnormale ademhalingsgeluiden, hypopneu, ademhalingsdepressie en ademnood.

* Zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen hypotensie, ademhalingsdepressie en bradycardie verwijzen naar medische concepten waaronder een groep van voorvallen valt (zie voetnoten 1-3 onder tabel 2); de incidentie van de bijwerkingen die gemeld werden bij ten minste 1% van de patiënten die remimazolam toegediend kregen, wordt in tabel 3 hieronder weergegeven naar mate van ernst:

Tabel 3: Geselecteerde bijwerkingen

Bijwerking Gemeld voorval	Licht	Matig	Ernstig
Bradycardie			
Bradycardie	6,0%	0,1%	0,4%
Hypotensie			
Hypotensie	30,1%	1,1%	0,1%
Diastolische hypotensie	8,7%	0	0
Ademhalingsdepressie			
Hypoxie	8,0%	0,9%	0,3%
Verminderde ademhalingsfrequentie	1,5%	0,4%	0

Andere bijzondere populaties

Ouderen en/of patiënten met ASA-PS III-IV

In gecontroleerde proeven met procedurele sedatie vertoonden patiënten ≥ 65 jaar een hogere frequentie van voorvallen die vallen onder de termen hypotensie (47,0% t.o.v. 33,3%) en ademhalingsdepressie (22,8% t.o.v. 9,0%) dan patiënten jonger dan 65 jaar. Patiënten met ASA-PS III-IV vertoonden ook hogere frequenties voor hypotensie (43,6% t.o.v. 35,6%) en ademhalingsdepressie (17,6% t.o.v. 11,8%) dan patiënten met ASA-PS I-II. Een hogere leeftijd en hogere ASA-PS werden niet in verband gebracht met een hogere frequentie van bradycardie. Zie ook rubriek 4.2 en 4.4.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Ademhalingsdepressie (hypoxie/verlaagde zuurstofverzadiging) werd gemeld bij 2 van de 8 proefpersonen met matige leverinsufficiëntie en bij 1 van de 3 patiënten met ernstige leverfunctiestoornis die deelnamen aan een gerichte proef waarin remimazolam werd beoordeeld bij leverinsufficiëntie. Zie ook rubriek 4.2.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met remimazolam betreffen naar verwachting verlenging van de farmacologische werking van het middel en kunnen zich manifesteren met één of meer van de volgende klachten en verschijnselen: duizeligheid, verwardheid, sufheid, wazig zien of nystagmus, agitatie, zwakte, hypotensie, bradycardie, ademhalingsdepressie en coma.

Behandeling van overdosering

De vitale functies van de patiënt moeten worden gecontroleerd en er dienen op basis van de klinische toestand van de patiënt ondersteunende maatregelen te worden genomen, zoals het veiligstellen van

ademhalingswegen, zorgen voor voldoende beademing en totstandbrenging van adequate intraveneuze toegang. Patiënten dienen met name mogelijk een symptomatische behandeling te krijgen voor cardiorespiratoire effecten of effecten op het centrale zenuwstelsel.

Flumazenil, een specifieke benzodiazepine-receptorantagonist, is geïndiceerd voor de volledige of gedeeltelijke omkering van de sedatieve effecten van benzodiazepinen en kan worden gebruikt in situaties waarbij overdosering met remimazolam bekend is of vermoed wordt.

Flumazenil is bedoeld als adjuvans bij, niet als substituuat voor, de juiste behandeling van overdosering met benzodiazepine. Flumazenil zal enkel de door benzodiazepine geïnduceerde effecten omkeren, maar zal de effecten van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, zoals die van opioïden, niet omkeren.

Patiënten die met flumazenil worden behandeld, moeten gedurende een passende periode na de behandeling worden gecontroleerd op hersedatie, ademhalingsdepressie en andere resterende effecten van benzodiazepine. Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van flumazenil ongeveer gelijk is aan die van remimazolam, is het risico van hersedatie na toediening van flumazenil echter laag.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, hypnotica en sedativa, ATC-code: N05CD14.

Werkingsmechanisme

Remimazolam is een ultrakortwerkend benzodiazepinesedativum. De effecten van remimazolam op het CZS zijn afhankelijk van de intraveneus toegediende dosis en de aan- of afwezigheid van andere geneesmiddelen. Remimazolam bindt zich met hoge affiniteit aan benzodiazepine-bindingsplaatsen van gamma-aminoboterzuur type A-receptoren [GABA_A-receptoren], terwijl de affiniteit van de carboxylzuurmetaboliet ervan (CNS7054) voor deze receptoren ongeveer 300 keer zo laag is. Remimazolam vertoont geen duidelijke selectiviteit tussen subtypes van de GABA_A-receptor.

Farmacodynamische effecten

Het primaire farmacodynamische effect van remimazolam is sedatie.

Sedatie wordt waargenomen vanaf enkelvoudige bolusdoses van 0,05 tot 0,075 mg/kg bij gezonde jongvolwassenen, waarbij het effect 1 tot 2 minuten na toediening optreedt. Inductie van lichte tot matige sedatie gaat gepaard met plasmaspiegels van ongeveer 0,2 µg/ml. Bewusteloosheid wordt waargenomen bij doses van 0,1 mg/kg (ouderen) of 0,2 mg/kg (gezonde jongvolwassenen) en gaat gepaard met plasmaconcentraties van ongeveer 0,65 µg/ml. Diepte en duur van sedatie en herstel na sedatie zijn afhankelijk van de dosis. De tijd tot volledige alertheid voor 0,075 mg/kg remimazolam was 10 minuten.

Na toediening kan remimazolam anterograde amnesie veroorzaken, waardoor patiënten zich niet kunnen herinneren wat zich tijdens de ingreep heeft voorgedaan. Uit gegevens van de Brice-vragenlijst van 743 met remimazolam behandelde patiënten, die 10 minuten nadat de patiënt volledig alert was en één dag na de ingreep werden beoordeeld, blijkt dat 76% van de patiënten zich de ingreep niet kon herinneren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van remimazolam was gebaseerd op twee hoofdonderzoeken (CNS7056-006 en CNS7056-008) onder volwassen patiënten (van 18 tot 95 jaar) met ASA-PS I-III voor wie respectievelijk colonoscopie of bronchoscoopie gepland was. De veiligheidsdatabank voor remimazolam omvatte daarnaast een specifiek veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek bij patiënten met ASA-PS III/IV (CNS7056-015).

CNS7056-006 en CNS7056-008 zijn twee dubbelblinde, gerandomiseerde, actief- en placebogecontroleerde klinische fase 3-proeven bij volwassen patiënten die respectievelijk colonoscopie en bronchoscopie ondergingen. Alle patiënten kregen vóór en tijdens de ingreep fentanyl voor analgesie (50 of 75 µg of een verlaagde dosis voor oudere/verzwakte patiënten en, naar behoefte, aanvullende doses van 25 µg met een tussenpoos van ten minste 5 minuten, tot maximaal 200 µg). De patiënten werden gerandomiseerd naar remimazolam, midazolam gedoseerd volgens de lokaal in de VS goedgekeurde dosering of placebo met midazolam als noodmedicatie gedoseerd naar inzicht van de onderzoeker.

De remimazolam-groep en de placebogroep waren dubbelblind, terwijl de midazolam-arm open-label was vanwege het afwijkende doseringsschema voor midazolam. Na voorbehandeling met fentanyl om analgesie te waarborgen, kregen patiënten gedurende 1 minuut een aanvangsdosis van 5,0 mg (2 ml) remimazolam of een bijpassende placebo of gedurende 2 minuten 1,75 mg midazolam (of 1,0 mg midazolam voor patiënten ≥ 60 jaar of patiënten die verzwakt of chronisch ziek zijn). Voor de remimazolam-arm en de placebo-arm waren aanvullende doses van 2,5 mg (1 ml) met een tussenpoos van ten minste 2 minuten toegestaan totdat adequate sedatie was bereikt en voor zover nodig om de sedatie te handhaven. Voor midazolam waren aanvullende doses van 1,0 mg gedurende 2 minuten met een tussenpoos van 2 minuten tussen doses (of 0,5 mg voor patiënten ≥ 60 jaar of patiënten die verzwakt of chronisch ziek zijn) toegestaan om adequate sedatie te bereiken en te handhaven.

Het aantal toegediende aanvullende doses en de totale doses remimazolam, midazolam als noodmedicatie en fentanyl worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Aantal aanvullende doses en totale doses remimazolam, midazolam als noodmedicatie en fentanyl in klinische fase 3-proeven met intraveneuze remimazolam (veiligheidsset)

Parameter (gemiddelde $\pm$ standaardafwijking)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Placebo (midazolam als noodmedicatie) (N=60)	Remimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam als noodmedicatie) (N=59)
Aantal aanvullende doses van het onderzoeksgeneesmiddel	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
Totale doses onderzoeksgeneesmiddel [mg]	10,5 $\pm$ 4,0	3,9 $\pm$ 1,4	0	11,5 $\pm$ 5,1	3,2 $\pm$ 1,5	0
Totale doses midazolam als noodmedicatie [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
Totale doses fentanyl [µg]	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

De veiligheidsset bestaat uit alle gerandomiseerde patiënten die een hoeveelheid onderzoeksgeneesmiddel toegediend krijgen.

Het primaire eindpunt, succes van de ingreep, werd gedefinieerd als het behalen van het hiernavolgende:

- voltooiing van de colonoscopie/bronchoscopie, EN
- er hoefde geen sedatieve noodmedicatie te worden toegediend, EN
- er hoefden binnen een tijdvenster van 15 minuten niet meer dan 5 doses onderzoeksgeneesmiddel te worden toegediend (voor midazolam: niet meer dan 3 doses binnen een tijdvenster van 12 minuten).

Statistisch significant hogere succespercentages werden waargenomen voor het verschil tussen remimazolam en placebo ($p < 0,0001$; tabel 5 en tabel 6). Vergelijkingen tussen remimazolam en midazolam zijn beschrijvend en er werden geen significantietests uitgevoerd. In het specifieke

veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek bij patiënten met ASA-PS III/IV (CNS7056-015) werden vergelijkbare resultaten waargenomen; het succespercentage van de ingreep was 27/32 (84,4%) voor remimazolam en 0% voor placebo.

Tabel 5: Succespercentages in klinische fase 3-proeven met intraveneuze remimazolam gedurende een ingreepduur van <30 minuten ('intent to treat'-set)

Proef	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandelarm	Remimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Placebo (midazolam als noodmedicatie) (N=58)	Remimazolam (N=280)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam als noodmedicatie) (N=58)
Succes van de ingreep [N (%)]	272 (91,6%)	26 (26,0%)	1 (1,7%)	232 (82,9%)	22 (31,9%)	2 (3,5%)
Falen van de ingreep [N (%)]	25 (8,4%)	74 (74,0%)	57 (98,3%)	48 (17,1%)	47 (68,1%)	56 (96,6%)
Sedatieve noodmedicatie toegediend [N]	9	63	55	38	37	53
Te veel doses binnen tijd [N]	17	55	42	10	10	10
Ingreep niet voltooid [N]	7	2	1	9	5	3

De 'intent to treat'-analyseset omvatte alle patiënten die gerandomiseerd waren.

Tabel 6: Succespercentages in klinische fase 3-proeven met intraveneuze remimazolam gedurende een ingreepduur van ≥30 minuten ('intent to treat'-set)

Proef	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandelarm	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (midazolam als noodmedicatie) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (midazolam als noodmedicatie) (N=5)
Succes van de ingreep [N (%)]	0	0	0	18 (60,0%)	2 (50,0%)	1 (20,0%)
Falen van de ingreep [N (%)]	1 (100%)	3 (100,0%)	2 (100%)	12 (40,0%)	2 (50,0%)	4 (80,0%)
Sedatieve noodmedicatie toegediend [N]	1	3	2	11	2	4
Te veel doses binnen tijd [N]	1	1	2	4	0	0
Ingreep niet voltooid [N]	0	0	0	0	0	0

De 'intent to treat'-analyseset omvatte alle patiënten die gerandomiseerd waren.

Het inductie- en herstelprofiel van remimazolam werd gekenmerkt door secundaire time-to-event eindpunten die in de twee fase 3-proeven (CNS7056-006 en CNS7056-008) werden beoordeeld. De tijd tot aanvang van de ingreep was in de remimazolam-groep korter ($p < 0,01$) dan in de placebogroep (midazolam als noodmedicatie) (tabel 7). De tijd tot herstel wordt weergegeven op basis van de duur van de ingreep (tabel 8 en 9).

Tabel 7: Tijd tot start van ingreep in klinische fase 3-proeven met intraveneuze remimazolam ('intent to treat'-set)

Proef	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandelarm	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam als noodmedicatie)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam als noodmedicatie)
Aantal patiënten in analyse	296	102	60	300	68	60
Mediaan (95% BI)	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

De 'intent to treat'-analyse set omvatte alle patiënten die gerandomiseerd waren.

Tabel 8: Tijd tot herstel in klinische fase 3-proeven met intraveneuze remimazolam gedurende een ingreepduur van <30 minuten ('intent to treat'-set)

Proef	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandelarm	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam als noodmedicatie)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam als noodmedicatie)
Tijd tot volledig alert ¹ na laatste dosis (minuten)						
Aantal patiënten in analyse	284	97	57	268	63	54
Mediaan (95% BI)	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
Tijd tot klaar voor ontslag ² na laatste dosis (minuten)						
Aantal patiënten in analyse	294	98	58	260	62	53
Mediaan (95% BI)	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
Tijd tot normaal ³ na laatste dosis (uren)						
Aantal patiënten in analyse	292	95	54	230	56	46
Mediaan (95% BI)	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

Opmerking¹: Volledig alert wordt gedefinieerd als de eerste van drie opeenvolgende MOAA/S-metingen met een score 5 na de starttijd van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel of noodmedicatie.

Opmerking²: De tijd tot klaar voor ontslag werd vastgesteld aan de hand van een looptest.

Opmerking³: De datum en het tijdstip van 'terug naar normaal' op basis van het subjectieve oordeel van de patiënt werden via telefonisch contact door de onderzoeksverpleegkundige geregistreerd op dag 4 (+3/-1 dag(en)) na de ingreep.

De 'intent to treat'-analyse set omvatte alle patiënten die gerandomiseerd waren.

Tabel 9: Tijd tot herstel in klinische fase 3-proeven met intraveneuze remimazolam gedurende een ingreepduur van ≥ 30 minuten ('intent to treat'-set)

Proef	CNS7056-006			CNS7056-008		
Behandelarm	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam als noodmedicatie)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam als noodmedicatie)
Tijd tot volledig alert ¹ na laatste dosis (minuten)						
Aantal patiënten in analyse	1	3	2	30	4	5
Mediaan (95% BI)	6,0 (n.v.t.)	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
Tijd tot klaar voor ontslag ² na laatste dosis (minuten)						
Aantal patiënten in analyse	1	3	2	29	4	5
Mediaan (95% BI)	58,0 (n.v.t.)	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
Tijd tot normaal ³ na laatste dosis (uren)						
Aantal patiënten in analyse	1	3	2	19	4	3
Mediaan (95% BI)	3,3 (n.v.t.)	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

Opmerking¹: Volledig alert wordt gedefinieerd als de eerste van drie opeenvolgende MOAA/S-metingen met een score 5 na de starttijd van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel of noodmedicatie.

Opmerking²: De tijd tot klaar voor ontslag werd vastgesteld aan de hand van een looptest.

Opmerking³: De datum en het tijdstip van 'terug naar normaal' op basis van het subjectieve oordeel van de patiënt werden via telefonisch contact door de onderzoeksverpleegkundige geregistreerd op dag 4 (+3/-1 dag(en)) na de ingreep.

De 'intent to treat'-analyse set omvatte alle patiënten die gerandomiseerd waren.

n.v.t.: niet van toepassing

Klinische veiligheid

Bij ingrepen korter dan 30 minuten was de incidentie van uit de behandeling voortvloeiende bijwerkingen in de remimazolam-, midazolam- en placebogroep respectievelijk 80,9%, 90,8% en 82,3%. Bij ingrepen van 30 minuten of meer was de incidentie van uit de behandeling voortvloeiende bijwerkingen in de remimazolam-groep 87,1% en zowel in de midazolam-groep als in de placebogroep 100%.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Byfavo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met sedatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Remimazolam wordt intraveneus toegediend.

Distributie

De gemiddelde distributie-halfwaardetijd ($t_{1/2\alpha}$) van remimazolam is gemiddeld 0,5 tot 2 minuten. Het distributievolume (V_z) van remimazolam is 0,9 l/kg. Remimazolam en de voornaamste metaboliet ervan (CNS7054) vertonen matige (~90%) binding aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine.

Biotransformatie

Remimazolam is een geneesmiddel van het estertype dat snel in de farmacologisch inactieve carboxylzuurmetaboliet (CNS7054) wordt omgezet door CES-1, dat zich voornamelijk in de lever bevindt.

De voornaamste stofwisselingsroute van remimazolam verloopt via omzetting in CNS7054, die vervolgens in geringe mate verder wordt gemetaboliseerd door hydroxylatie en glucuronidatie. De omzetting in CNS7054 wordt gemedieerd door levercarboxylesterasen (voornamelijk type 1A), zonder betekenisvolle bijdrage van cytochroom-P450-enzymen.

Uit in-vitro-onderzoeken is niet gebleken dat remimazolam of CNS7054 de cytochroom-P450-iso-enzymen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 en CYP2C8 remt. Er vindt bij de mens geen inductie plaats van de belangrijkste induceerbare P450-iso-enzymen 1A2, 2B6 en 3A4. In-vitro-onderzoeken lieten geen klinisch relevante invloed van CES-remmers en -substraten op het metabolisme van remimazolam zien. Remimazolam was geen relevant substraat van een groep humane geneesmiddeltransporters (OATP1B1, OATP1B3, BCRP en MDR1 (= P-glycoproteïne)). Hetzelfde geldt voor CNS7054, die werd getest op MRP2-4. CNS7054 bleek daarentegen een substraat van MDR1 en BCRP te zijn. Er werd geen of geen relevante remming van de humane geneesmiddeltransporters OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP of MDR1 waargenomen bij remimazolam of CNS7054.

Eliminatie

Remimazolam heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van 7 tot 11 minuten. De klaring is hoog (68 ± 12 l/h) en is niet gerelateerd aan lichaamsgewicht. Bij gezonde proefpersonen wordt ten minste 80% van de dosis remimazolam binnen 24 uur in de urine uitgescheiden als CNS7054. Er worden alleen sporen (<0,1%) van onveranderde remimazolam in de urine aangetroffen.

Lineariteit

De dosis remimazolam ten opzichte van de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) van remimazolam duidde bij menselijke vrijwilligers op een dosisproportioneel verband binnen het dosisbereik van 0,01-0,5 mg/kg.

Bijzondere populatie

Ouderen

Er is geen significant effect van leeftijd op de farmacokinetiek van remimazolam toegediend voor procedurele sedatie (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van remimazolam was niet gewijzigd bij patiënten met licht tot terminaal nierfalen die geen dialyse hoefden te ondergaan (onder wie patiënten met een GFR <15 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Ernstige leverinsufficiëntie leidde tot een verminderde klaring en dientengevolge tot een vertraagd herstel van sedatie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De volgende bijwerking werd niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren waarbij via infusie doseringsoplossingen met vergelijkbare concentraties als in de klinische praktijk toegediend werden:

primaire laesies als gevolg van mechanische irritatie van de vaatwand tijdens de punctieprocedure kunnen verergeren door concentraties remimazolam hoger dan 1 tot 2 mg/ml (infusie) of hoger dan 5 mg/ml tijdens bolustoediening.

Reproductie en ontwikkeling

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met de maximaal verdraagbare dosis wezen niet op een effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en op reproductieve functieparameters. In embryotoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen, zelfs bij de hoogste dosisniveaus, die wezen op maternale toxiciteit, werden slechts marginale embryotoxische effecten waargenomen (afname van het gewicht van de foetus en een licht verhoogde incidentie van vroegtijdige en totale resorptie).

Remimazolam en de voornaamste metaboliet ervan worden bij ratten en konijnen uitgescheiden in de moedermelk. De inactieve metaboliet CNS7054 werd aangetroffen in het plasma van zogende konijnenjongen, maar het is niet bekend of remimazolam via de melk naar zogende jongen wordt overgebracht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dextran 40 voor injectie

Lactosemonohydraat

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden tussen Byfavo en gelijktijdig toegediende oplossingen kan leiden tot neerslag/troebelheid, wat kan resulteren in occlusie van de vasculaire toegangsplaats. Byfavo is onverenigbaar met ringerlactaat (ook bekend als samengesteld natriumlactaat of Hartmann-oplossing), ringeracetaat, bicarbonaat-ringeroplossing voor infusie en andere basische oplossingen, omdat de oplosbaarheid van het product laag is bij een pH van 4 of hoger.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend in dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

4 jaar

Stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methodiek van openen/reconstitutie/verdunding het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type 1-glas met stop (bromobutylrubber) en verzegeling (aluminium) met blauwe flip-off-dop van polypropyleen.

Verpakkingsgrootte: verpakking met 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik

Byfavo moet vóór toediening onder aseptische omstandigheden worden gereconstitueerd. Byfavo moet worden gereconstitueerd door toevoeging van 8,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie. De gereconstitueerde oplossing is helder, kleurloos tot lichtgeel en nagenoeg vrij van zichtbare deeltjes en bevat 2,5 mg/ml remimazolam. Als deeltjes of verkleuring worden waargenomen, moet de oplossing worden weggegooid. Byfavo is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na opening dient de inhoud van de injectieflacon normaal onmiddellijk te worden gebruikt (rubriek 6.3). Voor instructies over toediening, zie rubriek 4.2.

Gelijktijdige toediening met andere vloeistoffen

Er is aangetoond dat Byfavo, wanneer het wordt gereconstitueerd in natriumchloride (0,9%), verenigbaar is met:

glucose 5% g/v intraveneuze infusie

glucose 20% g/v oplossing voor infusie

natriumchloride 0,45% g/v en glucose 5% g/v oplossing voor infusie

natriumchloride 0,9% g/v intraveneuze infusie

ringeroplossing (natriumchloride 8,6 g/l, kaliumchloride 0,3 g/l, calciumchloridedihydraat 0,33 g/l)

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland
Tel.: +800 4453 4453
e-mail: info@paion.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1505/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021
Datum van laatste verlenging: 17 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

MM/JJJJ

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Byfavo 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat remimazolam-besilaat overeenkomend met 50 mg remimazolam.

Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 5 mg remimazolam.

Verdunning is vereist om tot de uiteindelijke 1–2 mg/ml te komen.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 198 mg dextran 40 voor injectie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie (poeder voor concentraat).

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Remimazolam 50 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor intraveneuze inductie en onderhoud van algemene sedatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Remimazolam mag uitsluitend worden gegeven in ziekenhuizen of voldoende toegeruste poliklinische instellingen door artsen die zijn opgeleid op het gebied van anesthesie.

Ademhalings- en hartfuncties moeten voortdurend worden gecontroleerd (bv. elektrocardiogram [ECG], pulsoximetrie) en apparatuur voor het in stand houden van een open luchtweg, ondersteunende beademing en andere reanimatiebenodigdheden dienen te allen tijde binnen handbereik te zijn (zie rubriek 4.4).

Dosering

De dosis Byfavo dient op individuele basis te worden vastgesteld, afhankelijk van de respons van de patiënt en de gebruikte pre-medicatie.

Gewoonlijk worden aanvullend opioïde analgetica gegeven in combinatie met Byfavo.

Inductie van anesthesie

De infusiesnelheid van remimazolam dient te worden ingesteld op 6 mg/min en gemeten ten opzichte van de respons van de patiënt tot er klinische tekenen zijn van de aanvang van anesthesie en kan, waar nodig, opgetitreerd worden naar maximaal 12 mg/min.

De meeste volwassen patiënten hebben waarschijnlijk 10–40 mg Byfavo nodig.

Onderhouden van anesthesie

De anesthesie wordt onderhouden door middel van continue infusie met remimazolam.

De aanbevolen startdosis voor het onderhoud van anesthesie is 1 mg/min remimazolam met een bereik van 0,1–2,5 mg/min op basis van klinisch inzicht om een toereikende sedatie te behouden.

Voor het onderhouden van anesthesie, tijdens de doorlopende infusie, kunnen aanvullende bolussen worden gegeven van 6 mg gedurende één minuut, naar klinische vereisten. Binnen 60 minuten kunnen maximaal drie (3) bolussen worden toegediend met ten minste 5 min ertussen.

Tegen het einde van de operatie (bv. 15 min voor het einde) kan neertitratie van de dosis remimazolam worden uitgevoerd om een sneller herstel mogelijk te maken van de effecten van de anesthesie.

Bijzondere populaties

Ouderen, patiënten met American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV en patiënten met lichaamsgewicht <50 kg

Oudere patiënten en patiënten met ASA-PS III-IV zijn mogelijk gevoeliger voor de effecten van anesthesie. Voorafgaand aan de toediening van remimazolam is een zorgvuldige beoordeling van de algehele toestand van patiënten ≥ 65 jaar en/of patiënten met ASA-PS III-IV, met name met een laag lichaamsgewicht (<50 kg), derhalve van specifiek belang bij de bepaling van individuele dosisaanpassingen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4). De startdosis moet in het lagere bereik worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Bij geen enkele graad van nierinsufficiëntie (waaronder patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] <15 ml/min) is dosisaanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

Het metaboliserende enzym (carboxylesterase-1 [CES-1]) voor remimazolam bevindt zich voornamelijk in de lever en de klaring van remimazolam wordt beïnvloed door toenemende stadia van leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met lichte (Child-Pugh-score 5 en 6) of matige (Child-Pugh-score 7 tot 9) leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 10 tot 15; gegevens van slechts 3 personen in klinische proeven) kunnen de klinische effecten meer uitgesproken zijn en langer aanhouden dan bij gezonde proefpersonen. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig maar het tijdstip van de titratiedoses moet zorgvuldig worden bepaald en remimazolam moet bij deze patiënten zorgvuldig worden getitreerd tot een werkzame dosis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van remimazolam bij kinderen en adolescenten van 0 tot <18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Overige populaties

De veiligheid en werkzaamheid van remimazolam bij patiënten intracranieële chirurgie ondergaan en patiënten met reeds aanwezige cognitieve aandoeningen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Remimazolam is bedoeld voor intraveneus gebruik. Remimazolam moet vóór gebruik worden gereconstitueerd en verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening en over toediening met andere vloeistoffen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Instabiele myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiorespiratoire bijwerkingen

Bij gebruik van remimazolam zijn cardiorespiratoire bijwerkingen gemeld, waaronder ademhalingsdepressie, bradycardie en hypotensie. De toediening van remimazolam kan gepaard gaan met een tijdelijke verhoging van de hartslag (10-20 slagen per minuut) die kan optreden 30 seconden na de start van de toediening. Deze verhoging van de hartslag valt samen met een daling van de bloeddruk en kan leiden tot een verstoring van de QT-correctie voor hartslag, wat zich laat vertalen in een lichte verlenging van de QTcF in de eerste minuten na toediening. Bijzondere aandacht is vereist bij oudere patiënten (≥ 65 jaar), patiënten met een verminderde ademhalings- en/of hartfunctie en patiënten met een slechtere algemene gezondheidstoestand (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van remimazolam en opioïden kan leiden tot ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Bij patiënten met langduriger opioïdengebruik is voorzichtigheid geboden; er mag niet van uitgegaan worden dat deze effecten zullen worden afgezwakt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van alcohol / centraal zenuwstelsel (CZS)-dempende middelen

Gelijktijdig gebruik van remimazolam met alcohol en/of CZS-dempende middelen moet worden vermeden. Alcoholinname moet gedurende 24 uur voorafgaand aan de toediening van remimazolam worden vermeden. Een dergelijk gelijktijdig gebruik kan leiden tot versterking van de klinische effecten van remimazolam, waaronder mogelijk ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.5).

Chronisch gebruik van CZS-dempende middelen

Patiënten die chronisch worden behandeld met benzodiazepinen (bijvoorbeeld voor slapeloosheid of angststoornissen) kunnen tolerantie voor de sedatieve/hypnotische effecten van remimazolam ontwikkelen. Daarom kan een hogere cumulatieve dosis remimazolam nodig zijn om het gewenste anesthesieniveau te bereiken. Bij andere CZS-dempende middelen kan een vergelijkbaar effect worden waargenomen. Aanbevolen wordt het titratieschema in rubriek 4.2 te volgen en op basis van de respons van de patiënt op te titreren tot de gewenste diepte van de anesthesie is bereikt (zie rubriek 4.5).

Controle

Remimazolam mag alleen worden toegediend door professionele zorgverleners die zijn opgeleid in anesthesie in een omgeving die volledig is uitgerust voor de bewaking en ondersteuning van de ademhalings- en hartfunctie. Toedienend personeel moet voldoende zijn getraind in het herkennen en behandelen van verwachte bijwerkingen, waaronder ademhalings- en hartreanimatie (zie rubriek 4.2). De arts moet zich ook bewust zijn van de tijd die patiënten in de klinische proeven gewoonlijk nodig hadden om te herstellen van de effecten van remimazolam en gelijktijdig gebruikte opioïden (zie rubriek 5.1) en er rekening mee houden dat dit per individuele patiënt kan variëren. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd tot de professionele zorgverlener van oordeel is dat ze voldoende hersteld zijn.

Amnesie

Remimazolam kan anterograde amnesie veroorzaken. Amnesie kan, indien deze langdurig van aard is, problemen veroorzaken bij ambulante patiënten die na een ingreep op het punt staan uit het ziekenhuis te worden ontslagen. Na toediening van remimazolam moeten patiënten door hun arts worden beoordeeld en mogen ze alleen met passend advies en ondersteuning uit het ziekenhuis of de behandelkamer worden ontslagen.

Leverinsufficiëntie

De klinische effecten kunnen meer uitgesproken zijn en langer duren bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie als gevolg van verminderde klaring (zie rubriek 5.2). Deze patiënten zijn mogelijk gevoeliger voor ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.8).

Myasthenia gravis

Voorzichtigheid is met name geboden bij het toedienen van remimazolam aan een patiënt met myasthenia gravis (zie rubriek 4.3).

Misbruik en lichamelijke afhankelijkheid

Remimazolam heeft een potentieel voor misbruik en afhankelijkheid. Hiermee moet rekening worden gehouden als remimazolam wordt voorgeschreven of toegediend wanneer er bezorgdheid bestaat over een verhoogd risico op verkeerd gebruik of misbruik.

Delirium

Delirium na een operatie en gerelateerde neuropsychiatrische voorvallen treden op met een gemelde mate van incidentie die varieert van 4 tot 53,3% in verschillende gepubliceerde onderzoeken met sedativa of anesthesiemiddelen die worden toegepast voor chirurgie of diepe sedatie in de IC-setting. Risicofactoren omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ouderdom, reeds aanwezige cognitieve aandoeningen, duur en diepte van de anesthesie of sedatie, hogere doses van langdurig werkzame benzodiazepinen, metabole aandoeningen zoals diabetes, elektrolytstoornissen, hypoxie, hypercapnie, hypotensie en infecties. Hoewel niet duidelijk is of remimazolam zelf het risico op delirium na een operatie veroorzaakt of hiertoe bijdraagt, dient de laagst mogelijke werkzame dosis te worden gebruikt. Treedt delirium op na een operatie, dan dient men het delirium zelf en daarnaast elke risicofactor die kan worden aangepakt op toepasselijke wijze te behandelen. Patiënten mogen niet worden ontslagen tot cognitie volledig is hersteld, aangezien er een mogelijke risico is op bv. ongevallen.

Paradoxe reacties

Paradoxe reacties zoals agitatie, onwillekeurige bewegingen (waaronder tonische/clonische convulsies en tremor), hyperactiviteit, vijandigheid, woede-reactie, agressie, paroxysmale opwinding en aanvallen zijn gemeld bij gebruik van benzodiazepinen. De kans dat deze reacties optreden is groter bij oudere patiënten, bij hogere dosis en/of wanneer de injectie snel wordt toegediend.

Verlengd effect van geneeskundig product

Een verlengd effect van remimazolam (sedatie, tijd tot oriëntatie) werd na operaties waargenomen bij sommige patiënten na het einde van de toediening van remimazolam. Dit trad vaker op bij oudere patiënten (≥ 65 jaar), bij patiënten met ASA III-IV en bij patiënten die hogere doses remimazolam kregen tijdens het laatste uur van de anesthesie (zie rubriek 4.8.).

Hulpstoffen

Elke injectieflacon van 50 mg van dit geneesmiddel bevat 198 mg dextran 40 voor injectie. Dextranen kunnen bij sommige patiënten anafylactische/anafylactoïde reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische geneesmiddelinteracties

Remimazolam wordt gemetaboliseerd door CES, type 1A. Er is geen in-vivo-onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. In-vitrogegevens worden samengevat in rubriek 5.2.

Farmacodynamische geneesmiddelinteracties

Verhoogde sedatie bij gebruik van CZS-dempende middelen en opioïden

De gelijktijdige toediening van remimazolam met opioïden en CZS-dempende middelen, waaronder alcohol, zal waarschijnlijk leiden tot versterkte sedatie en cardiorespiratoire depressie. Voorbeelden hiervan zijn opiaatderivaten (die worden gebruikt als analgetica, antitussiva of substitutiebehandelingen), antipsychotica, andere benzodiazepinen (gebruikt als anxiolytica of hypnotica), barbituraten, propofol, ketamine, etomidaat, sedatieve antidepressiva, niet-recente H1-antihistaminica en centraal werkende antihypertensiva.

Gelijktijdig gebruik van remimazolam en opioïden kan leiden tot diepe sedatie en ademhalingsdepressie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op ademhalingsdepressie en diepte van de sedatie/anesthesie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Alcoholinname moet gedurende 24 uur voorafgaand aan de toediening van remimazolam worden vermeden, aangezien alcohol het sedatieve effect van remimazolam aanzienlijk kan versterken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van remimazolam bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Byfavo te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of remimazolam en de belangrijkste metaboliet ervan (CNS7054) in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat remimazolam en CNS7054 in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten; toediening van remimazolam aan moeders die borstvoeding geven moet derhalve worden vermeden. Als remimazolam moet worden toegediend, wordt geadviseerd de borstvoeding gedurende 24 uur na het stoppen van toediening te staken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van remimazolam op de vruchtbaarheid bij de mens. In onderzoek bij dieren had de behandeling met remimazolam geen effect op de paring of vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Remimazolam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voordat de patiënt remimazolam toegediend krijgt, moet hij/zij worden gewaarschuwd dat hij/zij geen voertuigen mag besturen of machines mag bedienen totdat hij/zij volledig is hersteld. Een arts dient te beslissen wanneer de patiënt naar huis mag of zijn/haar normale dagelijkse activiteiten mag hervatten. Het wordt aanbevolen de patiënt passend advies en ondersteuning te bieden bij de terugkeer naar huis na ontslag uit het ziekenhuis (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten met intraveneuze remimazolam voor algehele anesthesie zijn hypotensie (51%), misselijkheid (22,1%), braken (15,2%) en bradycardie (12,8%). Er moeten veiligheidsvoorzorgsmaatregelen worden genomen om het optreden van hypotensie en bradycardie in de klinische praktijk te beheersen (zie rubriek 4.4).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen in verband met intraveneuze remimazolam die in gecontroleerde klinische proeven bij algehele anesthesie werden waargenomen, zijn hieronder in tabel 1 weergegeven overeenkomstig de MedDRA systeem/orgaanclassificatie en frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Tabel met de lijst van bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend	Anafylactische reactie
Psychische stoornissen Vaak	Agitatie
Zenuwstelselaandoeningen Vaak	Hoofdpijn Duizeligheid
Hartaandoeningen Zeer vaak	Bradycardie ^{1*}
Bloedvataandoeningen Zeer vaak	Hypotensie ^{2*}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Vaak Soms	Ademhalingsdepressie ^{3*} Hikken
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak Zeer vaak Soms	Misselijkheid Braken Glossoptose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak Vaak Soms	Koude rillingen Verlengd effect geneesmiddel ^{4*} Hypothermie

¹ Bradycardie omvat de volgende vastgestelde voorvallen: bradycardie, sinusbradycardie en verlaagde hartslag.

² Hypotensie omvat de volgende vastgestelde voorvallen: hypotensie, procedurele hypotensie, post-procedurele hypotensie, verlaagde bloeddruk, verlaagde gemiddelde bloeddruk, orthostatische hypotensie en orthostatische intolerantie.

³ Ademhalingsdepressie omvat de volgende vastgestelde voorvallen: hypoxie, verlaagde ademhalingsfrequentie, dyspneu, verlaagde zuurstofverzadiging, hypopneu, ademhalingsdepressie en ademhalingsaandoening.

⁴ Verlengd effect van het geneeskundig product omvat de volgende vastgestelde voorvallen: vertraagd herstel van anesthesie, somnolentie en verlengd effect van therapeutisch middel.

* Zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen hypotensie, ademhalingsdepressie en bradycardie verwijzen naar medische concepten waaronder een groep van voorvallen valt (zie voetnoten 1-3 onder tabel 1); de incidentie van de bijwerkingen die gemeld werden bij ten minste 1% van de patiënten die remimazolam toegediend kregen, wordt in tabel 2 hieronder weergegeven naar mate van ernst:

Tabel 2: Geselecteerde bijwerkingen

Bijwerking Gemeld voorval	Licht	Matig	Ernstig
Bradycardie			
Bradycardie	6,1%	3,7%	0,3%
Verlaagde hartslag	1,2%	0,6%	0%
Hypotensie			
Verlaagde bloeddruk	18%	2,1%	0%
Hypotensie	14,8%	9,7%	0,6%
Gemiddelde bloeddruk verlaagd	3%	0,1%	0%
Procedurele hypotensie	2,5%	0,6%	0%
Ademhalingsdepressie			
Verlaagde zuurstofverzadiging	3,7%	0,7%	0,3%
Hypoxie	3%	0,3%	0%

Andere bijzondere populaties

Ouderen en/of patiënten met ASA-PS III-IV

Ademhalings- en hartvoorvallen

In gecontroleerde proeven met algehele anesthesie vertoonden patiënten ≥ 65 jaar een hogere frequentie van voorvallen die vallen onder de termen hypotensie (64,2% t.o.v. 35,4%), ademhalingsdepressie (11,6% t.o.v. 5,8%) en bradycardie (19% t.o.v. 4,5%) dan patiënten jonger dan 65 jaar. Patiënten met ASA-PS III-IV vertoonden ook hogere frequenties voor hypotensie (70,2% t.o.v. 32,6%), ademhalingsdepressie (15,7% t.o.v. 2,4%) en bradycardie (18,1% t.o.v. 6,9%) dan patiënten met ASA-PS I-II (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verlengde sedatie

In gecontroleerde proeven met algehele anesthesie vertoonden patiënten ≥ 65 jaar een hogere frequentie van voorvallen die vallen onder de term verlengd effect van geneeskundig product (11% t.o.v. 2,3%) dan patiënten jonger dan 65 jaar. Patiënten met ASA-PS III-IV vertoonden ook hogere frequenties voor verlengd effect van geneeskundig product (12,7% t.o.v. 1,2%) dan patiënten met ASA-PS I-II (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Ademhalingsdepressie (hypoxie/verlaagde zuurstofverzadiging) werd gemeld bij 2 van de 8 proefpersonen met matige leverinsufficiëntie en bij 1 van de 3 patiënten met ernstige leverfunctiestoornis die deelnamen aan een gerichte klinische proef waarin remimazolam werd beoordeeld bij leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met remimazolam betreffen naar verwachting verlenging van de farmacologische werking van het middel en kunnen zich manifesteren met één of meer van de volgende verschijnselen: hypotensie, bradycardie en ademhalingsdepressie.

Behandeling van overdosering

De vitale functies van de patiënt moeten worden gecontroleerd en er dienen op basis van de klinische toestand van de patiënt ondersteunende maatregelen te worden genomen, zoals het veiligstellen van ademhalingswegen, zorgen voor voldoende beademing en totstandbrenging van adequate intraveneuze toegang. Patiënten dienen met name mogelijk een symptomatische behandeling te krijgen voor cardiorespiratoire effecten of effecten op het centrale zenuwstelsel.

Flumazenil, een specifieke benzodiazepine-receptorantagonist, is geïndiceerd voor de volledige of gedeeltelijke omkering van de sedatieve effecten van benzodiazepinen en kan worden gebruikt in situaties waarbij overdosering met remimazolam bekend is of vermoed wordt.

Flumazenil is bedoeld als adjuvans bij, niet als substituuat voor, de juiste behandeling van overdosering met benzodiazepine. Flumazenil zal enkel de door benzodiazepine geïnduceerde effecten omkeren, maar zal de effecten van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, zoals die van opioïden, niet omkeren.

Patiënten die met flumazenil worden behandeld, moeten gedurende een passende periode na de behandeling worden gecontroleerd op hersedatie, ademhalingsdepressie en andere resterende effecten van benzodiazepine. Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van flumazenil ongeveer gelijk is aan die van remimazolam, is het risico van hersedatie na toediening van flumazenil echter laag.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, hypnotica en sedativa, ATC-code: N05CD14.

Werkingsmechanisme

Remimazolam is een ultrakortwerkend benzodiazepinesedativum/-hypnoticum. De effecten van remimazolam op het CZS zijn afhankelijk van de intraveneus toegediende dosis en de aan- of afwezigheid van andere geneesmiddelen. Remimazolam bindt zich met hoge affiniteit aan benzodiazepine-bindingsplaatsen van gamma-aminoboterzuur type A-receptoren [GABA_A -receptoren], terwijl de affiniteit van de carboxylzuurmetabool ervan (CNS7054) voor deze receptoren ongeveer 300 keer zo laag is. Remimazolam vertoont geen duidelijke selectiviteit tussen subtypes van de GABA_A -receptor.

Farmacodynamische effecten

Het primaire farmacodynamische effect van remimazolam is sedatie en hypnose.

Sedatie wordt waargenomen vanaf enkelvoudige bolusdoses van 0,05 tot 0,075 mg/kg bij gezonde jongvolwassenen, waarbij het effect 1 tot 2 minuten na toediening optreedt. Inductie van lichte tot matige sedatie gaat gepaard met plasmaspiegels van ongeveer 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Bewusteloosheid wordt waargenomen bij doses van 0,1 mg/kg (ouderen) of 0,2 mg/kg (gezonde jongvolwassenen) en gaat gepaard met plasmaconcentraties van ongeveer 0,65 $\mu\text{g/ml}$. Tijdens onderhoud van de anesthesie zijn plasmaconcentraties in het bereik van 1 $\mu\text{g/ml}$ normaal bij gelijktijdige toediening van remifentanyl. De tijd tot volledige alertheid voor 0,075 mg/kg remimazolam was 10 minuten.

Na toediening kan remimazolam anterograde amnesie veroorzaken, waardoor patiënten zich niet kunnen herinneren wat zich tijdens de ingreep heeft voorgedaan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van remimazolam was gebaseerd op twee hoofdonderzoeken (CNS7056-022 en ONO-2745-05) onder volwassen patiënten (van 20 tot 91 jaar) met ASA-PS I-IV die gemengde electieve operaties ondergingen. De databank voor remimazolam omvatte daarnaast aanvullende klinische proeven met propofol als vergelijkend middel bij hartoperaties (CNS7056-010 en CNS7056-011).

ONO-2745-05: Dit betrof een fase IIb/III gerandomiseerde proef in meerdere centra met parallelle groepen, waarbij remimazolam werd vergeleken met propofol bij chirurgiepatiënten geclassificeerd als ASA klasse I of II en die een algehele anesthesie kregen. De proef werd uitgevoerd in Japan. Remimazolam werd toegediend aan een dosis van 6 (n=158) of 12 mg/kg/u (n=156) door middel van continue intraveneuze infusie tot verlies van bewustzijn. Na bewustzijnsverlies werd een continue intraveneuze infusie gestart aan 1 mg/kg/u, waarna de infusiesnelheid werd aangepast naargelang de situatie (maximaal toegestane dosis 2 mg/kg/u) op basis van controle van de algehele status van individuele proefpersonen tot het einde van de operatie.

CNS7056-022: Dit was een Europees bevestigingsonderzoek om de non-inferieure werkzaamheid en superieure hemodynamische stabiliteit vast te stellen van remimazolam in vergelijking met propofol voor inductie en onderhoud van algehele anesthesie tijdens electieve chirurgie bij patiënten met ASA klasse III of IV. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan de groep met remimazolam (n=270) of

propofol (n=95). Remimazolam werd toegediend aan een dosis van 6 mg/min gedurende 3 minuten, gevolgd door 2,5 mg/min gedurende 7 minuten en 1,5 mg/min gedurende nog eens 10 minuten. Daarna werd algehele anesthesie behouden met een infusiesnelheid van 1 mg/min met aanpassingen variërend van 0,7–2,5 mg/min op basis van controle van de algehele status van individuele proefpersonen tot het einde van de operatie.

De primaire eindpunten in de klinische hoofdproeven werden gedefinieerd als:

- Percentage van onderhoudstijd van algehele anesthesie met Narcotrend index (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Functioneel vermogen als algemeen anestheticum zoals beoordeeld door een samenstelling van 3 variabelen: “intraoperatief ontwaken of recall”, “noodzaak voor noodsedatie met andere sedativa” en “bewegingen van het lichaam.” (ONO-2745-05).

In beide klinische proeven werd het primair eindpunt bereikt (zie tabel 3). Alle doses remimazolam waren non-inferieur aan propofol.

Tabel 3: Primaire eindpunten van hoofdonderzoeken

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Vermogen als algemeen anestheticum	-	-	100%	100%	100%
Gemiddelde tijd Narcotrend index ≤ 60	95%	99%	-	-	-

Inductiedosis 6 mg/min (1), 6 mg/kg/u (2) of 12 mg/kg/u (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

In CNS7056-022 werd de hemodynamische stabiliteit beoordeeld als absolute of relatieve hypotensie en was gebruik van vasopressor een belangrijk secundair eindpunt. Dit werd beoordeeld tijdens de periode vóór start van de operatie en wordt samengevat in tabel 4. Patiënten behandeld met remimazolam hadden minder voorvallen van gemiddelde arteriële bloeddruk (*mean arterial pressure*, MAP) van 1 minuut onder 65 mmHg en minder voorvallen van toediening van een dosis vasopressor.

Tabel 4: Secundaire eindpunten in fase 3 klinische proef CNS7056-022

Eindpunt	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP <65 mmHg binnen start van IMP tot 15 minuten na eerste huidincisie langer dan 1 minuut, aantal voorvallen Gemiddelde ± standaardafwijking BI 95% Mediaan (minimum, maximum) Verschil in kleinste kwadraten tussen behandelingen (95% BI)	 6,62 ± 6,604 (5,83 tot 7,41) 5 (2, 10) 1,9292 (0,2209 – 3,6375)	 8,55 ± 8,944 (6,75 tot 10,4) 6 (3, 11) 1,9292 (0,2209 – 3,6375)
Gebruik van noradrenaline Noradrenaline-bolussen of -infusies of continue infusie gedurende 2 minuten, aantal voorvallen Gemiddelde ± standaardafwijking BI 95% Mediaan (minimum, maximum) Verschil in kleinste kwadraten tussen behandelingen (95% BI)	 14,06 ± 13,540 (12,4 tot 15,7) 12 (0, 63) 5,8009 (2,5610 – 9,0409)	 19,86 ± 14,560 (16,9 tot 22,8) 21 (0, 66) 5,8009 (2,5610 – 9,0409)
MAP < 65 mmHg EN/OF gebruik van noradrenaline Aantal voorvallen Gemiddelde ± standaardafwijking BI 95% Mediaan (minimum, maximum) Verschil in kleinste kwadraten tussen behandelingen (95% BI)	 20,68 ± 16,444 (18,7 tot 22,6) 21 (0, 68) 7,7301 (3,8090 – 11,651)	 28,41 ± 17,468 (24,9 tot 31,9) 30 (0, 75) 7,7301 (3,8090 – 11,651)

IMP = onderzoeksmiddel [*investigational medicinal product*]; MAP = gemiddelde arteriële druk

Het inductie- en herstelprofiel van remimazolam werd gekenmerkt door secundaire time-to-event eindpunten die werden beoordeeld in de klinische hoofdproeven. In elke proef duurde de tijd tot hersteleindpunten ietwat langer in de groep met remimazolam dan in de groep met propofol (tabel 5).

Tabel 5: Inductie- en hersteleindpunten in klinische fase 3-proeven

Gemiddelde tijd	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Inductie-eindpunten					
- Tijd tot verlies van bewustzijn	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Patiënten (n)	268	95	150	150	75
95% BI	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Min; Max	n.v.t.	n.v.t.	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Hersteleindpunten					
Tijd van stoppen toediening IMP [§] tot					
- Extubatie van patiënten (n)	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
95% BI	263	95	150	150	75
Q1; Q3	11 – 13 min	10 – 12 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Min; Max	8; 18 min	8; 15 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
	n.v.t.	n.v.t.	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Ontwaken [#] patiënten (n)	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
95% BI	257	95	150	150	75
Q1; Q3	13 – 17 min	10 – 13 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Min; Max	9; 26 min	8; 16 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
	n.v.t.	n.v.t.	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Oriëntatie ^{##} patiënten (n)	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
95% BI	262	95	149	149	75
Q1; Q3	47 – 61 min	27 – 33 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Min; Max	31; 88 min	22; 48 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
	n.v.t.	n.v.t.	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Aangepaste Aldrete-score ≥ 9 patiënten (n)	53 min	37 min			
95% BI	260	94			
Q1; Q3	44 – 58 min	28 – 45 min	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
...Min; Max	30; 98 min	21; 88 min			
	n.v.t.	n.v.t.			
- Ontslag uit operatiekamer patiënten (n)			25 min	25 min	16 min
95% BI			150	150	75
Q1; Q3	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Min; Max			n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Inductiedoses remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/u of (3) 12 mg/kg/u, (4) propofoldosis equipotent aan remimazolam

ONO-2745-05: openen van ogen; CNS7056-022: reageert op verbale aanwijzing (MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05: kan geboortedatum noemen; CNS7056-022: oriëntatie betreffende plaats, tijd, situatie en persoon

§ Onderzoeksmiddel

Klinische veiligheid

De incidentie van uit de behandeling voortvloeiende bijwerkingen in de proeven met propofol als vergelijkend middel was 90,7% in de groepen met lage inductiedoses remimazolam, 83,7% in de groepen met hoge inductiedoses remimazolam en 92,5% in de groepen met propofol. Met name de incidentie van hemodynamische bijwerkingen was lager in de remimazolamgroepen in vergelijking met de propofolgroepen (zie tabel 6).

Tabel 6: Aantal patiënten met hemodynamische instabiliteit als bijwerking in klinische proeven met propofol als comparator

Totaal aantal patiënten	remimazolam N=671	propofol N=226
Aantal patiënten met voorvallen		
Hypotensie n (n/N%) [95% BI]	344 (51,3%) [47,5-55,0]	150 (66,4%) [59,0-72,2]
Bradycardie n (n/N%) [95% BI]	96 (14,3%) [11,9-17,2]	50 (22,1%) [17,2-28,0]

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Byfavo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met algehele anesthesie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Remimazolam wordt intraveneus toegediend.

Distributie

De gemiddelde distributie-halfwaardetijd ($t_{1/2\alpha}$) van remimazolam is gemiddeld 0,5 tot 2 minuten. Het distributievolume (V_d) is 0,9 l/kg. Remimazolam en de voornaamste metaboliet ervan (CNS7054) vertonen matige (~90%) binding aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine.

Biotransformatie

Remimazolam is een ester-geneesmiddel dat door CES-1 snel wordt omgezet in een farmacologisch inactief carbonzuurmetaboliet (CNS7054), voornamelijk aanwezig in de lever.

De voornaamste stofwisselingsroute van remimazolam verloopt via omzetting in CNS7054, die vervolgens in geringe mate verder wordt gemetaboliseerd door hydroxylatie en glucuronidatie. De omzetting in CNS7054 wordt gemedieerd door levercarboxylesterasen (voornamelijk type 1A), zonder betekenisvolle bijdrage van cytochroom-P450-enzymen.

Uit in-vitro-onderzoeken is niet gebleken dat remimazolam of CNS7054 de cytochroom-P450-iso-enzymen CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 en CYP2C8 remt. Er vindt bij de mens geen inductie plaats van de belangrijkste induceerbare P450-iso-enzymen 1A2, 2B6 en 3A4. In-vitro-onderzoeken lieten geen klinisch relevante invloed van CES-remmers en -substraten op het metabolisme van remimazolam zien. Remimazolam was geen relevant substraat van een groep humane geneesmiddeltransporters (OATP1B1, OATP1B3, BCRP en MDR1 (= P-glycoproteïne)). Hetzelfde geldt voor CNS7054, die werd getest op MRP2-4. CNS7054 bleek daarentegen een substraat van MDR1 en BCRP te zijn. Er werd geen of geen relevante remming van de humane geneesmiddeltransporters OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP of MDR1 waargenomen bij remimazolam of CNS7054.

Eliminatie

Remimazolam heeft een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) van 7 tot 11 minuten. De gesimuleerde contextgevoelige halfwaardetijd na een infusie van 4 uur is $6,6 \pm 2,4$ minuten. De klaring is hoog (68 ± 12 l/h) en is niet gerelateerd aan lichaamsgewicht. Bij gezonde proefpersonen wordt ten minste 80% van de dosis remimazolam binnen 24 uur in de urine uitgescheiden als CNS7054. Er worden alleen sporen (<0,1%) van onveranderde remimazolam in de urine aangetroffen.

Lineariteit

De dosis remimazolam ten opzichte van de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) en totale blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) van remimazolam duidde bij menselijke vrijwilligers op een dosisproportioneel verband binnen het dosisbereik van 0,01-0,5 mg/kg.

Bijzondere populatie

Ouderen

Er is geen significant effect van leeftijd op de farmacokinetiek van remimazolam (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van remimazolam was niet gewijzigd bij patiënten met licht tot terminaal nierfalen die geen dialyse hoefden te ondergaan (onder wie patiënten met een GFR <15 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Ernstige leverinsufficiëntie leidde tot een verminderde klaring en diensgevolge tot een vertraagd herstel van sedatie (zie rubriek 4.2 en 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering en genotoxiciteit.

De volgende bijwerking werd niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar wel bij dieren waarbij via infusie doseringsoplossingen met vergelijkbare concentraties als in de klinische praktijk toegediend werden:

primaire laesies als gevolg van mechanische irritatie van de vaatwand tijdens de punctieprocedure kunnen verergeren door concentraties remimazolam hoger dan 1 tot 2 mg/ml (infusie) of hoger dan 5 mg/ml tijdens bolustoediening.

Reproductie en ontwikkeling

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met de maximaal verdraagbare dosis wezen niet op een effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en op reproductieve functieparameters. In embryotoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen, zelfs bij de hoogste dosisniveaus, die wezen op maternale toxiciteit, werden slechts marginale embryotoxische effecten waargenomen (afname van het gewicht van de foetus en een licht verhoogde incidentie van vroegtijdige en totale resorptie).

Remimazolam en de voornaamste metaboliet ervan worden bij ratten, konijnen en schapen uitgescheiden in de moedermelk. De inactieve metaboliet CNS7054 werd aangetroffen in het plasma van zogende konijnenjongen. In zogende lammeren resulteerde de orale toediening van moedermelk met remimazolam in verwaarloosbare biobeschikbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dextran 40 voor injectie

Lactosemonohydraat

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden tussen Byfavo en gelijktijdig toegediende oplossingen kan leiden tot neerslag/troebelheid, wat kan resulteren in occlusie van de vasculaire toegangsplaats. Byfavo is onverenigbaar met ringerlactaat (ook bekend als samengesteld natriumlactaat of Hartmann-oplossing), ringeracetaat, bicarbonaat-ringeroplossing voor infusie en andere basische oplossingen, omdat de oplosbaarheid van het product laag is bij een pH van 4 of hoger.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend in dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

4 jaar

Stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methodiek van openen/reconstitutie/verduunning het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type 1-glas met stop (bromobutylrubber) en verzegeling (aluminium) met groene flip-off-dop van polypropyleen.

Verpakkingsgrootte: verpakking met 10 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Elke injectieflacon is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie en verduunning dienen te worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden. Eenmaal geopend dient de inhoud van de injectieflacon onmiddellijk te worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

Instructies voor reconstitutie

Byfavo moet worden gereconstitueerd door toevoeging van 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie en zachtjes rondgedraaid tot het poeder geheel is opgelost. Gereconstitueerde Byfavo is helder en kleurloos tot lichtgeel. Als deeltjes of verkleuring worden waargenomen, moet de oplossing worden weggegooid.

Instructies voor verdunning

Voorafgaand aan toediening dient de gereconstitueerde oplossing verder te worden verdund. Het toepasselijke volume gereconstitueerde remimazolam-oplossing moet worden opgetrokken uit de injectieflacon(s) en toegevoegd aan een spuit of infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om tot een uiteindelijk concentraat te komen van 1–2 mg/ml remimazolam (tabel 7).

Tabel 7 Instructies voor verdunning

Gereconstitueerde oplossing	Uiteindelijke concentratie 2 mg/ml	Uiteindelijke concentratie 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg gereconstitueerd met 10 ml)	Verdund 10 ml gereconstitueerde oplossing met 15 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie	Verdund 10 ml gereconstitueerde oplossing met 40 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie

Voor instructies over toediening, zie rubriek 4.2.

Gelijktijdige toediening met andere vloeistoffen

Er is aangetoond dat Byfavo, wanneer het wordt gereconstitueerd en verdund in natriumchloride (0,9%), zoals hierboven beschreven, verenigbaar is met:

glucose 5% g/v intraveneuze infusie

glucose 20% g/v oplossing voor infusie

natriumchloride 0,45% g/v en glucose 5% g/v oplossing voor infusie

natriumchloride 0,9% g/v intraveneuze infusie

ringeroplossing (natriumchloride 8,6 g/l, kaliumchloride 0,3 g/l, calciumchloridedihydraat 0,33 g/l)

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend in dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen dan de vloeistoffen die in deze rubriek staan vermeld.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland
Tel.: +800 4453 4453
e-mail: info@paion.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1505/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021

Datum van laatste verlenging: 17 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende wijzigingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen, in lijn met de internationale geboortedatum.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Byfavo 20 mg poeder voor oplossing voor injectie
remimazolam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat remimazolam-besilaat overeenkomend met 20 mg remimazolam.
Concentratie na reconstitutie: 2,5 mg/ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dextran 40 voor injectie, lactosemonohydraat, zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1505/001 verpakking met 10 injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen injectieflacon van 12 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Byfavo 20 mg poeder voor oplossing voor injectie
remimazolam
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Na reconstitutie: 2,5 mg/ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Byfavo 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie
remimazolam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat remimazolam-besilaat overeenkomend met 50 mg remimazolam.
Concentratie na reconstitutie (5 mg/ml)
Concentratie na verdunning: 1 of 2 mg/ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dextran 40 voor injectie, lactosemonohydraat, zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie
10 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1505/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen injectieflacon van 12 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Byfavo 50 mg poeder voor concentraat
remimazolam
i.v. na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Byfavo 20 mg poeder voor oplossing voor injectie remimazolam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Byfavo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Byfavo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel is een geneesmiddel dat de werkzame stof remimazolam bevat.

Remimazolam behoort tot de groep van stoffen die worden aangeduid als benzodiazepinen.

Het is een kalmerend middel (sedativum) dat voorafgaand aan een medisch onderzoek of medische ingreep wordt toegediend om ervoor te zorgen u zich ontspannen en slaperig (gesedeerd) voelt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een instabiele vorm van een aandoening genaamd myasthenia gravis (spierzwakte) waarbij de borstspieren die u helpen adem te halen, verzwakt raken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een ernstige ziekte of aandoening heeft en met name als u:

- een zeer lage of zeer hoge bloeddruk heeft of vaak flauwvalt
- hartproblemen heeft, met name een zeer trage en/of onregelmatige (aritmische) hartslag
- ademhalingsproblemen heeft, waaronder kortademigheid
- ernstige leverproblemen heeft
- een aandoening genaamd myasthenia gravis heeft waarbij u last heeft van spierzwakte
- u gebruikt regelmatig verdovende middelen of heeft in het verleden een probleem gehad met drugsgebruik

Dit middel kan tijdelijk geheugenverlies veroorzaken. Uw arts zal u beoordelen voordat u het ziekenhuis of de kliniek verlaat en u de nodige adviezen geven.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij patiënten jonger dan 18 jaar, omdat het niet bij kinderen en adolescenten is getest.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Byfavo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Met name in het geval van:

- opioïden (waaronder pijnstillers zoals morfine, fentanyl en codeïne of bepaalde geneesmiddelen tegen hoest of geneesmiddelen voor gebruik bij drugssubstitutie therapie)
- antipsychotica (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde psychische aandoeningen)
- anxiolytica (kalmeringsmiddelen of geneesmiddelen om angst te verminderen)
- geneesmiddelen die sedatie veroorzaken (bijvoorbeeld temazepam of diazepam)
- antidepressiva (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie)
- bepaalde antihistaminica (geneesmiddelen voor de behandeling van allergieën)
- bepaalde antihypertensiva (geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk)

Het is van groot belang dat u het uw arts of verpleegkundige vertelt als u andere geneesmiddelen gebruikt. Het gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd kan namelijk het effect van de desbetreffende geneesmiddelen beïnvloeden.

Waarop moet u letten met alcohol?

Alcohol kan het effect van dit middel veranderen. Vertel uw arts of verpleegkundige:

- hoeveel alcohol u regelmatig drinkt en vertel het hem of haar als u in het verleden problemen heeft gehad met alcoholgebruik.

Drink geen alcohol gedurende 24 uur voordat u dit middel krijgt toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag dit middel niet gebruiken als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn. Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Als u een moeder bent die borstvoeding geeft, mag u gedurende 24 uur na toediening van dit geneesmiddel geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel zorgt ervoor dat u slaperig en vergeetachtig wordt en beïnvloedt uw concentratievermogen. Hoewel deze effecten snel afnemen, mag u geen voertuigen besturen en machines bedienen totdat deze effecten volledig verdwenen zijn. Vraag uw arts wanneer u weer mag rijden of machines mag bedienen.

Byfavo bevat dextran 40 voor injectie

Elke injectieflacon van dit geneesmiddel bevat 79,13 mg dextran 40 voor injectie. In zeldzame gevallen kunnen dextranen ernstige allergische reacties veroorzaken. Als u last heeft van ademhalingsproblemen, zwelling of een flauw gevoel, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts zal bepalen wat de juiste dosis voor u is.

Uw ademhaling, hartslag en bloeddruk worden tijdens de ingreep gecontroleerd en de arts zal de dosis indien nodig aanpassen.

Een arts of verpleegkundige zal dit middel vóór en tijdens uw medisch onderzoek of medische ingreep via een injectie in uw ader (bloedsomloop) aan u toedienen. Dit middel wordt vóór gebruik met een steriele zoutoplossing gemengd tot een oplossing.

Na de ingreep

Uw arts of verpleegkundige zal u na de sedatie enige tijd controleren om er zeker van te zijn dat u zich goed voelt en in staat bent om naar huis te gaan.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u te veel van dit middel toegediend gekregen heeft, kunt u de volgende klachten hebben:

- u kunt last krijgen van duizeligheid
- u kunt last krijgen van verwardheid
- u kunt last krijgen van slaperigheid
- u kunt last krijgen van wazig zien of onwillekeurige oogbewegingen (dansende ogen)
- u kunt zich zenuwachtig of onrustig voelen (agitatie)
- u kunt zich zwak voelen
- uw bloeddruk kan dalen
- uw hartslag kan vertragen
- uw ademhaling kan vertragen en oppervlakkig worden
- u kunt bewusteloos raken

Uw arts weet hoe u moet worden behandeld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- lage bloeddruk
- ongewoon trage of ondiepe ademhaling (en een laag zuurstofgehalte in het bloed)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- duizeligheid
- trage hartslag
- misselijkheid
- overgeven (braken)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slaperigheid
- het koud hebben
- koude rillingen
- hikken

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- plotse, ernstige allergische reactie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek zijn verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de fles. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methodiek van openen/reconstitutie/verdunding het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker (zie rubriek 6.3 van de SPC).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het zichtbare deeltjes bevat of verkleurd is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is remimazolam. Elke injectieflacon bevat remimazolam-besilaat overeenkomend met 20 mg remimazolam. Na reconstitutie bevat elke ml 2,5 mg remimazolam.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - dextran 40 voor injectie
 - lactosemonohydraat
 - zoutzuur
 - natriumhydroxide

Zie rubriek 2, “Byfavo bevat dextran 40 voor injectie”.

Hoe ziet Byfavo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Byfavo is een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten

verpakking met 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

Fabrikant

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Byfavo 20 mg poeder voor oplossing voor injectie

UITSLUITEND VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK

Remimazolam moet vóór gebruik worden gereconstitueerd met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

Lees de samenvatting van de productkenmerken (SPC) zorgvuldig vóór gebruik.

Remimazolam mag uitsluitend worden toegediend door professionele zorgverleners die ervaring hebben met sedatie. De patiënt moet gedurende de hele ingreep worden gecontroleerd door een afzonderlijke zorgverlener die niet betrokken is bij de uitvoering van de ingreep en als enige taak heeft de patiënt te controleren. Al het personeel moet getraind zijn in het opsporen en behandelen van luchtwegobstructie, hypoventilatie en apneu, waaronder het in stand houden van een open luchtweg, ondersteunende beademing en cardiovasculaire reanimatie. De ademhalings- en hartfunctie van de patiënt moet voortdurend worden gecontroleerd. Reanimatiegeneesmiddelen en op leeftijd en lichaamssomvang afgestemde apparatuur voor het herstellen van een open luchtweg en een beademingsballon moeten binnen direct handbereik zijn. Er moet een benzodiazepine-antagonist (flumazenil, een geneesmiddel dat de effecten van remimazolam tegengaat) klaarstaan voor onmiddellijk gebruik.

Instructies voor reconstitutie

Opmerking: Tijdens het hanteren, de bereiding en het gebruik van Byfavo moeten strikte aseptische technieken worden gehanteerd.

Maak voor reconstitutie gebruik van een steriele naald en een steriele spuit van 10 ml, verwijder de dop van de injectieflacon, prik de naald onder een hoek van 90° door de stop van de injectieflacon en voegt 8,2 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toe terwijl u de zoutoplossing op de wand van de injectieflacon richt. Zwenk de injectieflacon voorzichtig totdat de inhoud volledig is opgelost. De gereconstitueerde oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. De uiteindelijke concentratie in de injectieflacon is 2,5 mg/ml remimazolam.

De gereconstitueerde oplossing moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Als deeltjes of verkleuring worden waargenomen, moet de oplossing worden weggegooid.

De gereconstitueerde oplossing is uitsluitend voor eenmalig gebruik en het ongebruikte deel van de oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gevallen van onverenigbaarheid

Byfavo is onverenigbaar met ringerlactaat (ook bekend als samengesteld natriumlactaat of Hartmann-oplossing), ringeracetaat en bicarbonaat-ringeroplossing voor infusie.

Dit geneesmiddel mag na reconstitutie niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder vermeld zijn.

Verenigbaarheid

Gereconstitueerde Byfavo is gebleken verenigbaar te zijn met de volgende i.v.-vloeistoffen wanneer deze via dezelfde i.v.-lijn worden toegediend:

- glucose (5%) oplossing voor injectie
- glucose (20%) oplossing voor injectie
- glucose (5%) - natriumchloride (0,45%) oplossing voor injectie
- ringeroplossing
- natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie

De verenigbaarheid met andere i.v.-vloeistoffen is niet beoordeeld.

Houdbaarheid

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methodiek van openen/reconstitutie/verdunding het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Byfavo 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie remimazolam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Byfavo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Byfavo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel is een geneesmiddel dat de werkzame stof remimazolam bevat. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die benzodiazepinen worden genoemd. Byfavo wordt gegeven om u buiten bewustzijn te brengen (te laten slapen) wanneer u wordt geopereerd.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een instabiele vorm van een aandoening genaamd myasthenia gravis (spierzwakte) waarbij de borstspieren die u helpen adem te halen, verzwakt raken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als u een ernstige ziekte of aandoening heeft en met name als u:

- een zeer lage of zeer hoge bloeddruk heeft of vaak flauwvalt
- hartproblemen heeft, met name een zeer trage en/of onregelmatige (aritmische) hartslag
- ademhalingsproblemen heeft, waaronder kortademigheid
- ernstige leverproblemen heeft
- een aandoening genaamd myasthenia gravis heeft waarbij u last heeft van spierzwakte
- u gebruikt regelmatig verdovende middelen of heeft in het verleden een probleem gehad met drugsgebruik

Dit middel kan tijdelijk geheugenverlies veroorzaken. Uw arts zal u beoordelen voordat u het ziekenhuis of de kliniek verlaat en u de nodige adviezen geven.

Sommige patiënten die een operatie ondergaan, kunnen na afloop van de operatie een plotselinge geestelijke verwardheid (delirium) krijgen. Dit komt vaker voor bij patiënten die een grote operatie hebben ondergaan, senioren, mensen die geheugenproblemen hebben, die zijn blootgesteld aan een narcose die diep is en/of langere tijd aanhoudt, of die infecties hebben. Patiënten met een delirium

vinden het misschien moeilijk om een gesprek te volgen, zijn soms vaker verward dan andere mensen, raken opgewonden en rusteloos of worden slaperig en erg langzaam. Ook kunnen ze levendig dromen of geluiden of stemmen horen die er niet zijn. Uw arts zal uw gezondheid beoordelen en voor behandeling zorgen als dat nodig is.

Benzodiazepinen veroorzaken soms tegenovergestelde effecten dan waarvoor het geneesmiddel bedoeld is. Soms worden dit ‘paradoxe’ effecten genoemd. Ze omvatten bijvoorbeeld agressief gedrag, opwindend, zenuwachtigheid. Ze komen vaker voor bij oudere mensen die hoge doseringen van het middel krijgen of bij wie het middel binnen erg korte tijd wordt gegeven.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij patiënten jonger dan 18 jaar, omdat het niet bij kinderen en adolescenten is getest.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Byfavo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Met name in het geval van:

- opioïden (waaronder pijnstillers zoals morfine, fentanyl en codeïne of bepaalde geneesmiddelen tegen hoest of geneesmiddelen voor gebruik bij drugssubstitutie therapie)
- antipsychotica (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde psychische aandoeningen)
- anxiolytica (kalmeringsmiddelen of geneesmiddelen om angst te verminderen)
- geneesmiddelen die sedatie veroorzaken (bijvoorbeeld temazepam of diazepam)
- antidepressiva (geneesmiddelen voor de behandeling van depressie)
- bepaalde antihistaminica (geneesmiddelen voor de behandeling van allergieën)
- bepaalde antihypertensiva (geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk)

Het is van groot belang dat u het uw arts of verpleegkundige vertelt als u andere geneesmiddelen gebruikt. Het gebruik van meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd kan namelijk het effect van de desbetreffende geneesmiddelen beïnvloeden.

Waarop moet u letten met alcohol?

Alcohol kan het effect van dit middel veranderen. Vertel uw arts of verpleegkundige hoeveel alcohol u regelmatig drinkt en vertel het hem of haar als u in het verleden problemen heeft gehad met alcoholgebruik.

Drink geen alcohol gedurende 24 uur voordat u dit middel krijgt toegediend.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag dit middel niet gebruiken als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn. Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Als u een moeder bent die borstvoeding geeft, mag u gedurende 24 uur na toediening van dit geneesmiddel geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel zorgt ervoor dat u slaperig en vergeetachtig wordt en beïnvloedt uw concentratievermogen. Hoewel deze effecten snel afnemen, mag u geen voertuigen besturen en machines bedienen totdat deze effecten volledig verdwenen zijn. Vraag uw arts wanneer u weer mag rijden of machines mag bedienen.

Byfavo bevat dextran 40 voor injectie

Elke injectieflacon van dit geneesmiddel bevat 198 mg dextran 40 voor injectie. In zeldzame gevallen kunnen dextranen ernstige allergische reacties veroorzaken. Als u last heeft van ademhalingsproblemen, zwelling of een flauw gevoel, dient u onmiddellijk medische hulp in te roepen.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts zal bepalen wat de juiste dosis voor u is.

Uw ademhaling, hartslag en bloeddruk worden tijdens de ingreep gecontroleerd en de arts zal de dosis indien nodig aanpassen.

Een arts of verpleegkundige zal dit middel vóór en tijdens uw operatie via een injectie in uw ader (bloedsomloop) aan u toedienen. Dit middel wordt vóór gebruik met een steriele natriumchlorideoplossing gemengd tot een oplossing. Mogelijk heeft u verschillende geneesmiddelen nodig om te zorgen dat u blijft slapen, geen pijn heeft, goed blijft ademen en een stabiele bloeddruk heeft. De arts zal beslissen welke geneesmiddelen u nodig heeft.

Naar verwachting duurt het 12–15 minuten voordat u bent hersteld na de toediening.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u te veel van dit middel toegediend gekregen heeft, kunt u de volgende klachten hebben:

- uw bloeddruk kan dalen
- uw hartslag kan vertragen
- uw ademhaling kan vertragen en oppervlakkig worden

Uw arts weet hoe u moet worden behandeld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- trage hartslag
- lage bloeddruk
- misselijkheid
- overgeven (braken)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- opgewondenheid
- hoofdpijn
- duizeligheid
- ongewoon trage of ondiepe ademhaling (en een laag zuurstofgehalte in het bloed)
- langdurige slaperigheid of bewusteloosheid na de operatie
- koude rillingen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- hikken
- afwijkende positie van de tong in de mond (hoger, richting het gehemelte, en verder naar achteren dan normaal)
- het koud hebben

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- plotse, ernstige allergische reactie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Zorgverleners in het ziekenhuis of de kliniek zijn verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de fles. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel onmiddellijk te worden gebruikt, ***tenzij de methodiek van openen/reconstitutie/verduunning het risico op microbiële besmetting uitsluit***. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker (zie rubriek 6.3 van de SPC).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het zichtbare deeltjes bevat of verkleurd is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is remimazolam. Elke injectieflacon bevat remimazolam-besilaat overeenkomend met 50 mg remimazolam. Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg remimazolam. Dit wordt vóór gebruik verder verdund. Uw arts bepaalt welke exacte hoeveelheid geschikt is voor u.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - dextran 40 voor injectie
 - lactosemonohydraat
 - zoutzuur
 - natriumhydroxide

Zie rubriek 2, “Byfavo bevat dextran 40 voor injectie”.

Hoe ziet Byfavo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Byfavo is een wit tot gebroken wit poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie (poeder voor concentraat).

Verpakkingsgrootten

verpakking met 10 injectieflacons

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

Fabrikant
PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Κύπρος PAION Pharma GmbH Τηλ: +800 4453 4453	Sverige PAION Pharma GmbH Tel: +800 4453 4453
Latvija PAION Pharma GmbH Tel: +800 4453 4453	

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Byfavo 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor injectie/infusie

UITSLUITEND VOOR INTRAVENEUS GEBRUIK

Remimazolam moet vóór gebruik worden gereconstitueerd en verder verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

Lees de samenvatting van de productkenmerken (SPC) zorgvuldig vóór gebruik.

Remimazolam mag uitsluitend worden gegeven in ziekenhuizen of voldoende toegeruste poliklinische instellingen door artsen die zijn opgeleid op het gebied van anesthesie.

Ademhalings- en hartfuncties moeten voortdurend worden gecontroleerd (bv. ECG, pulsoximetrie) en apparatuur voor het in stand houden van een open luchtweg, ondersteunende beademing en andere reanimatiebenodigdheden dienen te allen tijde binnen handbereik te zijn.

Instructies voor gebruik

Algemene voorzorgsmaatregelen

Elke injectieflacon is bedoeld voor eenmalig gebruik. Reconstitutie en verdunning van het product moeten met behulp van aseptische technieken worden uitgevoerd. Eenmaal geopend moet de inhoud van de injectieflacon onmiddellijk worden gebruikt (zie rubriek 6.3 van de SPC). Om kernvorming te voorkomen, moet de naald worden ingebracht in een hoek van 45–60° met de opening van de naaldpunt naar boven gericht (d.w.z. weg van de stop), ook wel “bevel up aanprikken” genoemd. Er wordt lichte druk uitgeoefend en de hoek wordt geleidelijk groter naarmate de naald de injectieflacon binnengaat. De naald moet in een hoek van 90° staan op het moment dat de punt van de naald door de stop gaat.

Instructies voor reconstitutie

Byfavo moet worden gereconstitueerd door toevoeging van 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie en zachtjes rondgedraaid tot het poeder geheel is opgelost. Gereconstitueerde Byfavo is helder en kleurloos tot lichtgeel. Als deeltjes of verkleuring worden waargenomen, moet de oplossing worden weggegooid.

Instructies voor verdunning

Voorafgaand aan toediening dient de gereconstitueerde oplossing verder te worden verdund. Het toepasselijke volume gereconstitueerde remimazolam-oplossing moet worden opgetrokken uit de injectieflacon(s) en toegevoegd aan een spuit of infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om tot een uiteindelijk concentraat te komen van 1–2 mg/ml remimazolam (tabel 1).

Tabel 1 Instructies voor verdunning

Gereconstitueerde oplossing	Uiteindelijke concentratie 2 mg/ml	Uiteindelijke concentratie 1 mg/ml
5 mg/ml (50 mg gereconstitueerd met 10 ml)	Verdund 10 ml gereconstitueerde oplossing met 15 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie	Verdund 10 ml gereconstitueerde oplossing met 40 ml natriumchloride (0,9%) oplossing voor injectie

Gelijktijdige toediening met andere vloeistoffen

Er is aangetoond dat Byfavo, wanneer het wordt gereconstitueerd in natriumchloride (0,9%), verenigbaar is met:

- glucose (5%) oplossing voor intraveneuze infusie
- glucose (20%) g/v oplossing voor infusie
- natriumchloride (0,45%) g/v en glucose (5%) g/v oplossing voor infusie
- natriumchloride (0,9%) oplossing voor intraveneuze infusie
- ringeroplossing (natriumchloride 8,6 g/l, kaliumchloride 0,3 g/l, calciumchloridedihydraat 0,33 g/l)

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend in dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in deze rubriek.

Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden tussen Byfavo en gelijktijdig toegediende oplossingen kan leiden tot neerslag/troebelheid, wat kan resulteren in occlusie van de vasculaire toegangsplaats. Byfavo is onverenigbaar met ringerlactaat (ook bekend als samengesteld natriumlactaat of Hartmann-oplossing), ringeracetaat, bicarbonaat-ringeroplossing voor infusie en andere basische oplossingen, omdat de oplosbaarheid van het product laag is bij een pH van 4 of hoger.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden of gelijktijdig toegediend in dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in “Gelijktijdige toediening met andere vloeistoffen”.

Stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 20 °C tot 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het middel onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methodiek van openen/reconstitutie/verdunning het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities na opening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.