

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Byfavo 20 mg pó para solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém besilato de remimazolam equivalente a 20 mg de remimazolam. Após reconstituição, cada ml contém 2,5 mg de remimazolam.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 79,13 mg de dextrano 40 para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O remimazolam é indicado em adultos para sedação em procedimentos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O remimazolam só pode ser administrado por profissionais de saúde com experiência em sedação. O doente deve ser monitorizado durante todo o procedimento por um profissional de saúde distinto, que não esteja envolvido na realização do procedimento e cuja única tarefa seja a monitorização do doente. Estes profissionais têm de ter formação na deteção e gestão da obstrução das vias respiratórias, hipoventilação e apneia, incluindo a manutenção de uma via respiratória patente, ventilação de suporte e reanimação cardiovascular. A função respiratória e cardíaca do doente têm de ser monitorizadas continuamente. Os medicamentos e equipamento de reanimação, adequados à idade e ao tamanho, para restaurar a patência das vias respiratórias e ventilação com ressuscitador manual (*saco/válvula/ventilação de máscara*) têm de estar imediatamente disponíveis. Um medicamento para reversão dos efeitos sedativos das benzodiazepinas (flumazenil) tem de estar imediatamente disponível para utilização.

### Posologia

A dosagem de remimazolam deve ser titulada individualmente para uma dose eficaz que proporcione o nível pretendido de sedação e minimize as reações adversas (ver Tabela 1). Podem ser administradas doses adicionais conforme necessário para induzir ou manter o nível desejado de sedação. Devem decorrer, pelo menos, 2 minutos antes da administração de qualquer dose suplementar, de modo a avaliar completamente o efeito sedativo. Se 5 doses de remimazolam no espaço de 15 minutos não originarem o nível de sedação desejado, deve considerar-se a utilização de um sedativo adicional ou

outro sedativo. O remimazolam está associado a um início e fim rápidos da sedação. Em ensaios clínicos, o pico de sedação ocorreu 3-3,5 minutos após o bólus inicial e os doentes ficaram completamente alerta 12-14 minutos após a última dose de remimazolam.

Sabe-se que a coadministração de medicamentos opioides aumenta o efeito sedativo do remimazolam e diminui a resposta ventilatória à estimulação com dióxido de carbono (ver secções 4.4 e 4.5).

**Tabela 1: Orientações posológicas para adultos\***

	<b>Adultos &lt;65 anos de idade</b>	<b>Idosos ≥65 anos de idade e/ou com ASA-PS# III-IV e/ou peso corporal &lt;50 kg</b>
<b>Sedação para procedimentos com opioide**</b>	<p><u>Indução</u> Administrar o opioide* Aguardar 1-2 min Dose inicial: Injeção: 5 mg (2 ml) durante 1 min Aguardar 2 min</p> <p><u>Manutenção/titulação</u> Injeção: 2,5 mg (1 ml) durante 15 segundos</p> <p>A dose máxima total administrada nos ensaios clínicos foi de 33 mg.</p>	<p><u>Indução</u> Administrar o opioide* Aguardar 1-2 min Dose inicial: Injeção: 2,5-5 mg (1-2 ml) durante 1 min Aguardar 2 min</p> <p><u>Manutenção/titulação</u> Injeção: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) durante 15 segundos</p> <p>A dose máxima total administrada nos ensaios clínicos foi de 17,5 mg.</p>
<b>Sedação em procedimentos sem opioide</b>	<p><u>Indução</u> Injeção: 7 mg (2,8 ml) durante 1 min Aguardar 2 min</p> <p><u>Manutenção/titulação</u> Injeção: 2,5 mg (1 ml) durante 15 segundos</p> <p>A dose máxima total administrada nos ensaios clínicos foi de 33 mg.</p>	<p><u>Indução</u> Injeção: 2,5-5 mg (1-2 ml) durante 1 min Aguardar 2 min</p> <p><u>Manutenção/ titulação</u> Injeção: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) durante 15 segundos</p> <p>A dose máxima total administrada nos ensaios clínicos foi de 17,5 mg.</p>

\* Para a administração em doentes a tomar concomitantemente opioides, depressores do SNC, álcool ou benzodiazepinas, ver secção 4.4.

\*\* Por ex., 50 microgramas de fentanilo ou uma dose adequadamente reduzida para doentes idosos ou debilitados. Para as doses de fentanilo administradas em ensaios clínicos, ver secção 5.1.

# Classificação do estado físico da American Society of Anesthesiologists

### Populações especiais

*Idosos, doentes com estado físico da classificação da Sociedade Americana de Anestesiologistas (American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) III-IV e doentes com peso corporal <50 kg*

Os doentes idosos e os doentes com ASA-PS III-IV podem ser mais sensíveis aos efeitos dos sedativos. Antes da administração de remimazolam, a avaliação cuidadosa do estado global de doentes com ≥65 anos de idade e/ou com AAS-PS III-IV, especialmente com baixo peso corporal (<50 kg) é, portanto, de particular relevância quando se decidem ajustes de dose individualizados para estes doentes (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em qualquer grau de compromisso renal (incluindo doentes com taxa de filtração glomerular [TFG] <15 ml/min).

### *Compromisso hepático*

A enzima metabolizadora (carboxilesterase-1 [CES-1]) do remimazolam encontra-se predominantemente localizada no fígado e a depuração do remimazolam é afetada pelo aumento dos estádios do compromisso hepático (ver secção 5.2). Não é recomendado qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5 e 6) ou moderado (classificação de Child-Pugh 7 a 9). Em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh 10 a 15; dados de apenas 3 indivíduos em ensaios clínicos), os efeitos clínicos podem ser mais pronunciados e persistir durante mais tempo do que em indivíduos saudáveis. Não são necessários ajustes de dose, mas deve prestar-se especial atenção ao momento da titulação das doses e o remimazolam deve ser cuidadosamente titulado para que tenha efeito nestes doentes (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do remimazolam em crianças e adolescentes com 0 a <18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

O remimazolam destina-se a administração por via intravenosa. O remimazolam deve ser reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio (0,9 %) antes da utilização.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, e acerca da administração com outros fluidos, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras benzodiazepinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Miastenia gravis instável.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Reações adversas cardiorrespiratórias

Foram notificadas reações adversas cardiorrespiratórias com a utilização de remimazolam, incluindo depressão respiratória, bradicardia e hipotensão. A administração de remimazolam pode estar associada a um aumento transitório da frequência cardíaca (10-20 batimentos por minuto), que começa logo 30 segundos após o início da administração (correspondente ao tempo de concentração máxima de remimazolam) antes de desaparecer dentro de cerca de 30 minutos após o fim da administração. Este aumento da frequência cardíaca coincide com uma diminuição da pressão arterial e pode confundir a correção do intervalo QT com a frequência cardíaca, traduzindo-se num pequeno prolongamento do QTcF nos primeiros minutos após a administração.

É necessário prestar especial atenção a doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade), a doentes com compromisso da função respiratória e/ou cardíaca ou a doentes com um estado geral de saúde mais debilitado (ver secção 4.2).

### Utilização concomitante de opioides

A utilização concomitante de remimazolam e opioides pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Aconselha-se precaução em doentes com utilização prolongada de opioides; não se deve presumir que estes efeitos serão atenuados (ver secção 4.5).

### Utilização concomitante de álcool/depressores do SNC

A utilização concomitante de remimazolam com álcool ou/e depressores do SNC deve ser evitada. O consumo de álcool deve ser evitado nas 24 horas que antecedem a administração de remimazolam.

Esta utilização concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos do remimazolam, incluindo possivelmente sedação grave ou depressão respiratória clinicamente relevante (ver secção 4.5).

### Utilização crónica de depressores do SNC

Os doentes que recebem uma terapêutica crónica com benzodiazepinas (por ex., para perturbações de insónia ou de ansiedade) podem desenvolver tolerância aos efeitos sedativos do remimazolam. Assim, pode ser necessária uma dose cumulativa maior de remimazolam para atingir o nível desejado de sedação. Recomenda-se seguir o regime de titulação indicado na secção 4.2 e titular com base na resposta do doente à sedação, até se atingir a profundidade de sedação desejada (ver secção 4.5).

### Monitorização

O remimazolam deve ser administrado apenas por profissionais de saúde com experiência em sedação que não estejam envolvidos na realização do procedimento, num ambiente totalmente equipado para a monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular. Os profissionais que administram o medicamento têm de ser adequadamente treinados no reconhecimento e tratamento das reações adversas esperadas, incluindo a reanimação respiratória e cardíaca (ver secção 4.2). Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante e após o procedimento quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. O médico deve também estar ciente do tempo normal necessário para os doentes recuperarem dos efeitos do remimazolam e do opioide concomitante utilizado nos ensaios clínicos (ver secção 5.1), mas que tal pode variar em doentes individuais. Os doentes devem ser atentamente monitorizados até serem considerados suficientemente recuperados pelo profissional de saúde.

### Amnésia

O remimazolam pode causar amnésia anterógrada. A amnésia, se prolongada, pode apresentar problemas em doentes ambulatorios, que têm alta programada após a intervenção. Após receberem remimazolam, os doentes devem ser avaliados e receber alta do hospital ou do consultório pelo seu médico, apenas com o aconselhamento e apoio adequados.

### Compromisso hepático

Os efeitos clínicos podem ser mais pronunciados e persistir durante mais tempo em doentes com compromisso hepático grave devido à depuração reduzida (ver secção 5.2). É necessário prestar especial atenção quanto ao tempo de titulação das doses (ver secção 4.2). Estes doentes podem ser mais suscetíveis à depressão respiratória (ver secção 4.8).

### Miastenia gravis

Deve tomar-se especial cuidado ao administrar remimazolam a um doente com miastenia gravis (ver secção 4.3).

### Abuso de fármacos e dependência física

O remimazolam tem potencial para abuso e indução de dependência. Esta informação deve ser considerada aquando da prescrição ou administração de remimazolam, nos casos em que exista preocupação relativamente a um risco aumentado de utilização incorreta e abuso.

### Excipientes

#### *Dextrano*

Este medicamento contém 79,13 mg de dextrano 40 para injetáveis em cada frasco. Os dextranos podem causar reações anafiláticas/anafilatóides em alguns doentes.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Interações medicamentosas farmacocinéticas

O remimazolam é metabolizado pela CES, tipo 1A. Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. Os dados *in vitro* são resumidos na secção 5.2.

### Interações medicamentosas farmacodinâmicas

#### *Aumento da sedação com depressores do SNC e opioides*

A administração concomitante de remimazolam com opioides e depressores do SNC, incluindo o álcool, resultará provavelmente na intensificação da sedação e da depressão respiratória. Exemplos incluem derivados de opioides (utilizados como analgésicos, antitússicos ou em tratamentos de substituição), antipsicóticos, outras benzodiazepinas (utilizadas como ansiolíticos ou hipnóticos), barbitúricos, propofol, cetamina, etomidato; antidepressores sedativos, anti-histamínicos H1 não recentes e anti-hipertensores que atuam a nível central.

A utilização concomitante de remimazolam e opioides pode resultar em sedação profunda e depressão respiratória. Os doentes devem ser monitorizados quanto a depressão respiratória e profundidade de sedação (ver secções 4.2 e 4.4).

O consumo de álcool deve ser evitado nas 24 horas que antecedem a administração de remimazolam, uma vez que pode aumentar significativamente o efeito sedativo do remimazolam (ver secção 4.4).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de remimazolam em mulheres grávidas é limitada ou inexistente (menos de 300 resultados na gravidez).

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Byfavo durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o remimazolam e o seu principal metabolito (CNS7054) são excretados no leite materno humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de remimazolam e de CNS7054 no leite (para mais pormenores, ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes; assim, deve evitar-se a administração de remimazolam a mães a amamentar. Se for necessário administrar remimazolam, recomenda-se a interrupção da amamentação durante 24 horas após a administração.

### Fertilidade

Não existem dados em seres humanos sobre os efeitos do remimazolam na fertilidade. Nos estudos em animais, não houve efeito no acasalamento ou na fertilidade com o tratamento com remimazolam (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do remimazolam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Antes de receber remimazolam, o doente deve ser advertido de que não deve conduzir ou utilizar máquinas até ter recuperado totalmente. O médico deve decidir quando é que o doente pode voltar para casa ou retomar as atividades normais, utilizando os dados de recuperação dos principais ensaios

clínicos como base para a sua decisão (ver secção 5.1). Recomenda-se que o doente receba aconselhamento e apoio adequados quando regressar a casa após a alta (ver secção 4.4).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes que receberam remimazolam intravenoso são hipotensão (37,2 %), depressão respiratória (13,1 %) e bradicardia (6,8 %). Têm de ser tomadas precauções de segurança para controlar a ocorrência destas reações adversas na prática clínica (ver secção 4.4).

##### Tabela de reações adversas

As reações adversas associadas ao remimazolam intravenoso observadas em ensaios clínicos controlados em sedação para procedimentos e em contexto pós-comercialização são apresentadas abaixo na Tabela 2, de acordo com a classificação MedDRA por classe de sistemas de órgãos e frequência. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As classes de frequência são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2: Tabela de reações adversas**

Doenças do sistema imunitário Desconhecida	Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso Frequentes Frequentes Pouco frequentes	Dores de cabeça Tonturas Sonolência
Cardiopatias Frequentes	Bradicardia <sup>1*</sup>
Vasculopatias Muito frequentes	Hipotensão <sup>2*</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Muito frequentes Pouco frequentes	Depressão respiratória <sup>3*</sup> Soluços
Doenças gastrointestinais Frequentes Frequentes	Náuseas Vómitos
Perturbações gerais e alterações no local de administração Pouco frequentes Pouco frequentes	Arrepios Sensação de frio

<sup>1</sup> A bradicardia abrange os seguintes acontecimentos identificados: bradicardia, bradicardia sinusal e diminuição da frequência cardíaca.

<sup>2</sup> A hipotensão abrange os seguintes acontecimentos identificados: hipotensão, hipotensão diastólica, diminuição da pressão arterial, diminuição da pressão arterial sistólica e diminuição da pressão arterial diastólica.

<sup>3</sup> A depressão respiratória abrange os seguintes acontecimentos identificados: hipoxia, diminuição da frequência respiratória, acidose respiratória, bradipneia, dispneia, diminuição da saturação de oxigénio, sons respiratórios anormais, hipopneia, depressão respiratória e dificuldade respiratória.

\* Ver Descrição de reações adversas selecionadas

##### Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas notificadas hipotensão, depressão respiratória e bradicardia representam conceitos médicos que envolvem um grupo de acontecimentos (ver notas de rodapé 1 – 3 na Tabela 2); a

incidência das reações adversas notificadas em pelo menos 1 % dos doentes que receberam remimazolam é apresentada na Tabela 3 abaixo, por nível de gravidade:

**Tabela 3: Reações adversas selecionadas**

Reação adversa Termo do acontecimento notificado	Ligeira	Moderada	Grave
Bradicardia			
Bradicardia	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hipotensão			
Hipotensão	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Hipotensão diastólica	8,7 %	0	0
Depressão respiratória			
Hipoxia	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Diminuição da frequência respiratória	1,5 %	0,4 %	0

#### Outras populações especiais

##### *Idosos e/ou doentes com ASA-PS III-IV*

Em ensaios controlados em sedação para procedimentos, doentes com  $\geq 65$  anos de idade apresentaram uma frequência mais elevada de acontecimentos agrupados sob os termos hipotensão (47,0 % vs. 33,3 %) e depressão respiratória (22,8 % vs. 9,0 %) do que os doentes com menos de 65 anos de idade. Os doentes com ASA-PS III-IV também apresentaram frequências mais elevadas para hipotensão (43,6 % vs. 35,6 %) e depressão respiratória (17,6 % vs. 11,8 %) do que os doentes com ASA-PS I-II. A idade avançada e a classificação ASA-PS mais elevada não estiveram associadas a uma maior frequência de bradicardia. Ver também as secções 4.2 e 4.4.

##### *Doentes com compromisso hepático*

Foi notificada depressão respiratória (hipoxia/diminuição da saturação de oxigénio) em 2 de 8 indivíduos com compromisso hepático moderado, e em 1 de 3 indivíduos com compromisso hepático grave inscritos num ensaio dedicado que avaliou o remimazolam no compromisso hepático. Ver também a secção 4.2.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Espera-se que os sintomas de sobredosagem com remimazolam sejam uma extensão das suas ações farmacológicas e podem apresentar-se com um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tonturas, confusão, sonolência, visão turva ou nistagmo, agitação, fraqueza, hipotensão, bradicardia, depressão respiratória e coma.

### Tratamento da sobredosagem

Os sinais vitais do doente devem ser monitorizados e as medidas de suporte devem ser iniciadas conforme indicado pelo estado clínico do doente, incluindo assegurar as passagens das vias aéreas, assegurar uma ventilação adequada e estabelecer um acesso intravenoso adequado. Em particular, os

doentes podem necessitar de tratamento sintomático para efeitos cardiorrespiratórios ou para efeitos no sistema nervoso central.

O flumazenil, um antagonista específico dos recetores das benzodiazepinas, está indicado para a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos das benzodiazepinas e pode ser utilizado em situações em que se saiba ou suspeite de sobredosagem com remimazolam.

O flumazenil destina-se a ser utilizado como um adjuvante, e não como um substituto, do tratamento adequado da sobredosagem com benzodiazepinas. O flumazenil reverte apenas os efeitos induzidos pelas benzodiazepinas; não reverte os efeitos de outros medicamentos concomitantes, por ex., os dos opioides.

Os doentes tratados com flumazenil devem ser monitorizados quanto a re-sedação, depressão respiratória e outros efeitos residuais das benzodiazepinas durante um período adequado após o tratamento. No entanto, uma vez que a semivida de eliminação do flumazenil é aproximadamente igual à do remimazolam, o risco de re-sedação após a administração de flumazenil é baixo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, hipnóticos e sedativos, código ATC: N05CD14.

#### Mecanismo de ação

O remimazolam é um sedativo do grupo das benzodiazepinas de duração de ação ultra curta. Os efeitos do remimazolam no SNC dependem da dose administrada por via intravenosa e da presença ou ausência de outros medicamentos. O remimazolam liga-se aos locais das benzodiazepinas dos recetores do ácido gama-aminobutírico do tipo A [GABA<sub>A</sub>] com elevada afinidade, enquanto o seu metabolito ácido carboxílico (CNS7054) tem uma afinidade cerca de 300 vezes inferior para estes recetores. O remimazolam não demonstra uma seletividade clara entre subtipos do recetor GABA<sub>A</sub>.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O principal efeito farmacodinâmico do remimazolam é a sedação.

A sedação é observada a partir de doses únicas em bólus de 0,05 a 0,075 mg/kg em adultos jovens saudáveis, com um início de 1 a 2 minutos após a administração. A indução de sedação ligeira a moderada está associada a níveis plasmáticos de cerca de 0,2 µg/ml. Foi observada perda de consciência com doses de 0,1 mg/kg (idosos) ou 0,2 mg/kg (jovens adultos saudáveis) e associadas a concentrações plasmáticas de cerca de 0,65 µg/ml. A profundidade, a duração e a recuperação da sedação dependem da dose. O tempo até ao estado de completamente alerta foi de 10 minutos para 0,075 mg/kg de remimazolam.

O remimazolam pode causar amnésia anterógrada após a administração, o que impede os doentes de se lembrarem de acontecimentos que ocorreram durante o procedimento. Os dados do questionário de Brice relativos a 743 doentes tratados com remimazolam, avaliados 10 minutos após o doente ter ficado completamente alerta e um dia após o procedimento, mostram que 76 % dos doentes não se lembravam do procedimento.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do remimazolam baseou-se em dois estudos principais, CNS7056-006 e CNS7056-008, realizados em doentes adultos (com idades compreendidas entre os 18 e os 95 anos) com ASA-PS I-III que tinham colonoscopia ou broncoscopia programada, respetivamente. A base de dados de segurança para o remimazolam incluiu adicionalmente um ensaio de segurança e eficácia dedicado em doentes com ASA-PS III/IV, o CNS7056-015.

O CNS7056-006 e o CNS7056-008 são dois ensaios clínicos de Fase 3, em dupla ocultação, aleatorizados, controlados com fármaco ativo e placebo, em doentes adultos submetidos a

colonoscopia e broncoscopia, respetivamente. Todos os doentes receberam fentanilo para analgesia antes e durante o procedimento (50 ou 75 µg ou uma dose reduzida para doentes idosos/debilitados e doses suplementares de 25 µg com um intervalo de, pelo menos, 5 minutos, conforme necessário, mas não excedendo 200 µg). Os doentes foram aleatorizados para receber remimazolam, midazolam administrado de acordo com a posologia local aprovada nos EUA, ou placebo com midazolam de resgate, administrado segundo o critério do investigador.

Os grupos de remimazolam e placebo eram em dupla ocultação, enquanto o braço de midazolam era aberto devido aos diferentes regimes posológicos para o midazolam. Após o pré-tratamento com fentanilo para garantir a analgesia, os doentes receberam uma dose inicial de 5,0 mg (2 ml) de remimazolam ou placebo correspondente durante 1 minuto ou 1,75 mg de midazolam durante 2 minutos (ou 1,0 mg de midazolam para doentes com ≥60 anos de idade ou doentes debilitados ou crónicos). Nos braços de remimazolam e placebo, foram permitidas doses suplementares de 2,5 mg (1 ml) com um intervalo de, pelo menos, 2 minutos até se alcançar uma sedação adequada e, conforme necessário, para manter a sedação. Para o midazolam, foram permitidas doses suplementares de 1,0 mg durante 2 minutos, com 2 minutos entre as doses (ou 0,5 mg para doentes com ≥60 anos ou doentes debilitados ou crónicos) para alcançar e manter uma sedação adequada.

O número de doses adicionais e de doses totais de remimazolam, midazolam de resgate e fentanilo administradas é apresentado na Tabela 4.

**Tabela 4: Número de doses adicionais e de doses totais de remimazolam, midazolam de resgate e fentanilo em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam intravenoso (Conjunto de segurança)**

Parâmetro (média ± desvio padrão)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Placebo (midazolam de resgate) (N=60)	Remimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam de resgate) (N=59)
Número de doses adicionais do medicamento em estudo	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Doses totais do medicamento em estudo [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Doses totais de midazolam de resgate [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Doses totais de fentanilo [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

O conjunto de segurança consiste em todos os doentes aleatorizados que receberam qualquer quantidade do medicamento em estudo.

O parâmetro de avaliação primário, o sucesso do procedimento, foi definido como satisfazendo todas as condições seguintes:

- Conclusão do procedimento de colonoscopia/broncoscopia, E
- Não ser necessário um medicamento sedativo de resgate, E
- Não ser necessário mais de 5 doses do medicamento em estudo em qualquer janela de 15 minutos (para o midazolam: não ser necessário mais de 3 doses em qualquer janela de 12 minutos).

Foram observadas taxas de sucesso superiores estatisticamente significativas para a diferença entre o remimazolam e o placebo ( $p < 0,0001$ ; Tabela 5 e Tabela 6). As comparações entre o remimazolam e o midazolam são descritivas e não foram realizados ensaios de significância. No ensaio de segurança e eficácia dedicado realizado em doentes com ASA-PS III/IV, CNS7056-015, foram observados resultados semelhantes; a taxa de sucesso do procedimento foi de 27/32 (84,4 %) para o remimazolam e de 0 % para o placebo.

**Tabela 5: Taxas de sucesso do procedimento em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa para um procedimento com duração <30 minutos (conjunto intenção de tratar)**

Ensaio	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Placebo (midazolam de resgate) (N=58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam de resgate) (N=58)
Braço de tratamento						
Procedimento bem-sucedido [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Falha do procedimento [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Medicamento sedativo de resgate administrado [N]	9	63	55	38	37	53
Demasiadas doses no período temporal [N]	17	55	42	10	10	10
Procedimento não concluído [N]	7	2	1	9	5	3

O conjunto da análise intenção de tratar inclui todos os doentes que foram aleatorizados.

**Tabela 6: Taxas de sucesso do procedimento em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa para um procedimento com duração ≥30 minutos (conjunto intenção de tratar)**

Ensaio	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (midazolam de resgate) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (midazolam de resgate) (N=5)
Braço de tratamento						
Procedimento bem-sucedido [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Falha do procedimento [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Medicamento sedativo de resgate administrado [N]	1	3	2	11	2	4
Demasiadas doses no período temporal [N]	1	1	2	4	0	0
Procedimento não concluído [N]	0	0	0	0	0	0

O conjunto da análise intenção de tratar inclui todos os doentes que foram aleatorizados.

O perfil de início e recuperação do remimazolam caracterizou-se por parâmetros de avaliação secundários de tempo até ao acontecimento avaliados nos dois ensaios de Fase 3, CNS7056-006 e CNS7056-008. O tempo até ao início do procedimento foi mais curto ( $p < 0,01$ ) no grupo do remimazolam, em comparação com o grupo do placebo (midazolam de resgate) (Tabela 7). O tempo até à recuperação é apresentado de acordo com a duração do procedimento (Tabelas 8 e 9).

**Tabela 7: Tempo até ao início do procedimento em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa (conjunto intenção de tratar)**

Ensaio	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Número de doentes em análise	296	102	60	300	68	60
Mediana (IC 95 %)	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)
Mín., máx.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

O conjunto da análise intenção de tratar inclui todos os doentes que foram aleatorizados.

**Tabela 8: Tempo até à recuperação em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa para um procedimento com duração <30 minutos (Conjunto intenção de tratar)**

Ensaio	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Tempo até ao estado de completamente alerta <sup>1</sup> desde a última dose (minutos)						
Número de doentes em análise	284	97	57	268	63	54
Mediana (IC 95 %)	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)
Mín., máx.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Tempo até estar pronto para a alta <sup>2</sup> desde a última dose (minutos)						
Número de doentes em análise	294	98	58	260	62	53
Mediana (IC 95 %)	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)
Mín., máx.	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Tempo até voltar ao normal <sup>3</sup> desde a última dose (horas)						
Número de doentes em análise	292	95	54	230	56	46
Mediana (IC 95 %)	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)
Mín., máx.	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Nota<sup>1</sup>: O estado de completamente alerta é definido como a primeira de três medições MOAA/S consecutivas de 5, após o início da última dose do medicamento em estudo ou do medicamento de resgate.

Nota<sup>2</sup>: O tempo até à alta foi determinado por um teste de marcha.

Nota<sup>3</sup>: A data e a hora do «voltar ao normal» na visão subjetiva do doente foram registadas por telefone pelo enfermeiro do estudo no Dia 4 (+3/-1 dias) após o procedimento.

O conjunto da análise intenção de tratar inclui todos os doentes que foram aleatorizados.

**Tabela 9: Tempo até à recuperação em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa para um procedimento com duração  $\geq 30$  minutos (Conjunto intenção de tratar)**

Ensaio	CNS7056-006			CNS7056-008		
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Tempo até ao estado de completamente alerta <sup>1</sup> desde a última dose (minutos)						
Número de doentes em análise	1	3	2	30	4	5
Mediana (IC 95 %)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Mín., máx.	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Tempo até estar pronto para a alta <sup>2</sup> desde a última dose (minutos)						
Número de doentes em análise	1	3	2	29	4	5
Mediana (IC 95 %)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Mín., máx.	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Tempo até voltar ao normal <sup>3</sup> desde a última dose (horas)						
Número de doentes em análise	1	3	2	19	4	3
Mediana (IC 95 %)	3,3 (N/A)	08,1 (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)
Mín., máx.	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Nota<sup>1</sup>: O estado de completamente alerta é definido como a primeira de três medições MOAA/S consecutivas de 5, após o início da última dose do medicamento em estudo ou do medicamento de resgate.

Nota<sup>2</sup>: O tempo até à alta foi determinado por um teste de marcha.

Nota<sup>3</sup>: A data e a hora do «voltar ao normal» na visão subjetiva do doente foram registadas por telefone pelo enfermeiro do estudo no Dia 4 (+3/-1 dias) após o procedimento.

O conjunto da análise intenção de tratar inclui todos os doentes que foram aleatorizados.

N/A: Não aplicável

### Segurança clínica

Em procedimentos com duração inferior a 30 minutos, a incidência de acontecimentos adversos emergentes do tratamento foi de 80,9 %, 90,8 %, e 82,3 % no grupo do remimazolam, do midazolam, e do placebo, respetivamente. Nos procedimentos com duração igual ou superior a 30 minutos, a incidência de acontecimentos adversos emergentes do tratamento foi de 87,1 % no grupo do remimazolam e de 100 % no grupo do midazolam e no grupo do placebo.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Byfavo em um ou mais subgrupos da população pediátrica na condição de sedação (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O remimazolam é administrado por via intravenosa.

### Distribuição

O remimazolam tem uma semivida de distribuição média ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 0,5 a 2 min. O seu volume de distribuição ( $V_z$ ) é de 0,9 l/kg. O remimazolam e o seu principal metabolito (CNS7054) apresentam uma ligação moderada (~90 %) às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina.

### Biotransformação

O remimazolam é um fármaco éster que é rapidamente convertido no metabolito farmacologicamente inativo ácido carboxílico (CNS7054) pela CES-1, localizada principalmente no fígado.

A principal via de metabolismo do remimazolam é através da conversão para o CNS7054, que é depois, em pequena quantidade, metabolizado por hidroxilação e glucuronidação. A conversão para o CNS7054 é mediada por carboxilesterases hepáticas (principalmente do tipo 1A), sem contribuição significativa das enzimas do citocromo P450.

Os estudos *in vitro* não demonstraram evidência de que o remimazolam ou o CNS7054 inibem as isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8 do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas induzíveis do P450 1A2, 2B6, e 3A4 no ser humano. Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer influência clinicamente relevante dos inibidores e substratos da CES no metabolismo do remimazolam. O remimazolam não foi um substrato relevante de um painel de transportadores de fármacos humanos (OATP1B1, OATP1B3, BCRP e MDR1 (=glicoproteína-P)). O mesmo aplica-se ao CNS7054, testado para MRP2-4. Por outro lado, verificou-se que o CNS7054 é um substrato da MDR1 e da BCRP. Não foi observada nenhuma ou qualquer inibição relevante dos transportadores de fármacos humanos OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ou MDR1 com o remimazolam ou o CNS7054.

### Eliminação

O remimazolam tem uma semivida de eliminação média ( $t_{1/2\beta}$ ) de 7 a 11 minutos. A depuração é elevada ( $68 \pm 12$  l/h) e não está relacionada com o peso corporal. Em indivíduos saudáveis, pelo menos 80 % da dose de remimazolam é excretada na urina como CNS7054 no espaço de 24 horas. Apenas vestígios (<0,1 %) de remimazolam inalterado são detetados na urina.

### Linearidade

A dose de remimazolam *versus* a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) e a exposição total ( $AUC_{0-\infty}$ ) de remimazolam sugeriram uma relação proporcional à dose em voluntários humanos no intervalo de doses de 0,01-0,5 mg/kg.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não existe qualquer efeito significativo da idade na farmacocinética do remimazolam administrado para sedação em procedimentos (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética do remimazolam não foi alterada em doentes com doença renal ligeira a terminal que não necessitassem de diálise (incluindo doentes com TFG <15 ml/min) (ver secção 4.2).

#### *Compromisso hepático*

O compromisso grave da função hepática resultou numa redução da depuração e, conseqüentemente, numa recuperação prolongada da sedação (ver secções 4.2 e 4.8).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de dose repetida e genotoxicidade.

A seguinte reação adversa não foi observada em estudos clínicos, mas foi observada em animais perfundidos com a solução de dosagem de concentrações semelhantes às utilizadas na prática clínica: As lesões primárias devidas a uma irritação mecânica da parede do vaso durante o procedimento de perfuração podem ser agravadas por concentrações de remimazolam superiores a 1 a 2 mg/ml (perfusão) ou superiores a 5 mg/ml durante a administração em bólus.

#### Reprodução e desenvolvimento

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com a dose máxima tolerada não revelaram qualquer influência na fertilidade masculina ou feminina e nos parâmetros da função reprodutora. Em estudos de embriotoxicidade em ratos e coelhos, mesmo com as doses mais elevadas, que revelaram toxicidade materna, apenas foram observados efeitos embriotóxicos marginais (redução do peso fetal e incidências ligeiramente aumentadas de reabsorções precoces e totais). O remimazolam e o seu principal metabolito são excretados no leite materno de ratos e coelhos. O principal metabolito inativo CNS7054 foi detetado no plasma de coelhos lactentes; no entanto, é desconhecido se o remimazolam é transferido através do leite para crias em amamentação.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Dextrano 40 para injetáveis

Lactose mono-hidratada

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

As incompatibilidades entre Byfavo e as soluções administradas conjuntamente podem resultar em precipitação/turbidez podendo dar origem a oclusão do local de acesso vascular. Byfavo é incompatível com Solução de Ringer com lactato (também conhecida como Solução de Lactato de Sódio Composto ou Solução de Hartmann), Solução de Ringer com acetato e Solução de Ringer com bicarbonato para perfusão e outras soluções alcalinas, uma vez que a solubilidade do produto é baixa (pH de 4 ou mais).

Este medicamento não deve ser misturado nem administrado conjuntamente através da mesma linha de perfusão com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frascos para injetáveis antes da abertura

4 anos

#### Estabilidade em uso após reconstituição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas entre 20°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja

imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com rolha (borracha de bromobutilo) e selo (alumínio) com tampa descartável de polipropileno azul.

Apresentação: Embalagem com 10 frascos para injetáveis

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Instruções de utilização

Byfavo deve ser reconstituído em condições assépticas antes da administração.

Byfavo deve ser reconstituído adicionando 8,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). A solução reconstituída é límpida, incolor a amarelo pálido e praticamente isenta de partículas visíveis e contém 2,5 mg/ml de remimazolam. A solução deve ser rejeitada se forem observadas partículas visíveis ou descoloração. Byfavo destina-se a uma utilização única. Uma vez aberto, o conteúdo do frasco para injetáveis deve normalmente ser utilizado imediatamente (ver secção 6.3). Para instruções de administração, ver secção 4.2.

##### Administração com outros fluidos

Quando Byfavo é reconstituído em cloreto de sódio (0,9 %), foi demonstrada compatibilidade com:

Glicose a 5 % p/v perfusão intravenosa,

Glicose a 20 % p/v solução para perfusão,

Cloreto de sódio a 0,45 % p/v e Glicose a 5 % p/v solução para perfusão,

Cloreto de sódio a 0,9 % p/v perfusão intravenosa,

Solução de Ringer (Cloreto de Sódio 8,6 g/l, Cloreto de Potássio 0,3 g/l, Cloreto de cálcio dihidratado 0,33 g/l)

##### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Alemanha

Tel.: +800 4453 4453

e-mail: info@paion.com

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1505/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de Março de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Byfavo 50 mg pó para concentrado para solução injetável / para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém besilato de remimazolam equivalente a 50 mg de remimazolam.

Após reconstituição, cada ml de concentrado contém 5 mg de remimazolam.  
A diluição é necessária para atingir a concentração final de 1–2 mg/ml.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 198 mg de dextrano 40 para injetáveis.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução injetável/perfusão (pó para concentrado).

Pó branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O remimazolam 50 mg é indicado em adultos para indução e manutenção de anestesia geral por via intravenosa.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O remimazolam só pode ser administrado em hospitais ou unidades clínicas adequadamente equipadas por médicos formados em anestesia.

As funções respiratória e circulatória devem ser monitorizadas constantemente (por exemplo, eletrocardiograma (ECG), oximetria de pulso), e têm de estar imediatamente disponíveis instalações para manutenção de uma via respiratória patente, ventilação artificial, e outras instalações de reanimação (ver secção 4.4).

### Posologia

A dosagem de Byfavo deve ser individualizada com base na resposta do doente e nas pré-medicações utilizadas.

Os medicamentos analgésicos opioides suplementares são geralmente administrados em combinação com Byfavo.

### *Indução da anestesia*

A taxa de perfusão de remimazolam deve ser regulada para 6 mg/min e medida em função da resposta do doente até os sinais clínicos mostrarem o início da anestesia e, nos casos em que seja necessário, pode ser aumentada para um máximo de 12 mg/min.

É provável que a maioria dos doentes adultos necessite de 10–40 mg de Byfavo.

### *Manutenção da anestesia*

A anestesia é mantida através da administração de remimazolam por perfusão contínua.

A dose inicial recomendada para a manutenção da anestesia é de 1 mg/min de remimazolam com um intervalo de 0,1–2,5 mg/min com base no critério clínico, para manter uma anestesia satisfatória.

Para manutenção da anestesia, durante a perfusão contínua, podem ser administrados bólus adicionais de 6 mg durante um minuto, conforme os requisitos clínicos. Pode ser administrado um máximo de três (3) bólus com um intervalo não inferior a 5 minutos num período de 60 minutos.

No final da cirurgia (por exemplo, 15 min antes do fim) a dose de remimazolam pode ser titulada para facilitar uma recuperação mais rápida dos efeitos anestésicos.

### *Populações especiais*

*Idosos, doentes com estado físico da American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) III-IV e doentes com peso corporal <50 kg*

Os doentes idosos e os doentes com ASA-PS III-IV podem ser mais sensíveis aos efeitos dos anestésicos. Antes da administração de remimazolam, a avaliação cuidadosa do estado global de doentes com  $\geq 65$  anos de idade e/ou com AAS-PS III-IV, especialmente com baixo peso corporal (<50 kg) é, portanto, de particular relevância quando se decidem ajustes de dose individualizados para estes doentes (ver secção 4.4). A dose inicial deve ser considerada no intervalo inferior.

### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste de dose em qualquer grau de compromisso renal (incluindo doentes com taxa de filtração glomerular [TFG] <15 ml/min).

### *Compromisso hepático*

A enzima metabolizadora (carboxilesterase-1 [CES-1]) do remimazolam encontra-se predominantemente localizada no fígado e a depuração do remimazolam é afetada pelo aumento dos estádios do compromisso hepático (ver secção 5.2). Não é recomendado qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5 e 6) ou moderado (classificação de Child-Pugh 7 a 9). Em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh 10 a 15; dados de apenas 3 indivíduos em ensaios clínicos), os efeitos clínicos podem ser mais pronunciados e persistir durante mais tempo do que em indivíduos saudáveis. Não são necessários ajustes de dose, mas deve prestar-se especial atenção ao momento da titulação das doses e o remimazolam deve ser cuidadosamente titulado para que tenha efeito nestes doentes (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do remimazolam em crianças e adolescentes com 0 a <18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### *Outras populações*

A segurança e eficácia do remimazolam em doentes submetidos a cirurgia intracraniana e doentes com perturbações cognitivas pré-existent não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

O remimazolam destina-se a administração por via intravenosa. O remimazolam tem de ser reconstituído e diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 ml/ml (0,9 %) antes da utilização.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, e acerca da administração com outros fluidos, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras benzodiazepinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Miastenia gravis instável.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Reações adversas cardiorrespiratórias

Foram notificadas reações adversas cardiorrespiratórias com a utilização de remimazolam, incluindo depressão respiratória, bradicardia e hipotensão. A administração de remimazolam pode estar associada a um aumento transitório da frequência cardíaca (10-20 batimentos por minuto), que começa logo 30 segundos após o início da administração. Este aumento da frequência cardíaca coincide com uma diminuição da pressão arterial e pode confundir a correção do intervalo QT com a frequência cardíaca, traduzindo-se num pequeno prolongamento do QTcF nos primeiros minutos após a administração.

É necessário prestar especial atenção a doentes idosos ( $\geq 65$  anos de idade), a doentes com compromisso da função respiratória e/ou cardíaca ou a doentes com um estado geral de saúde mais debilitado (ver secção 4.2).

### Utilização concomitante de opioides

A utilização concomitante de remimazolam e opioides pode resultar em depressão respiratória, coma e morte. Aconselha-se precaução em doentes com utilização prolongada de opioides; não se deve presumir que estes efeitos serão atenuados (ver secção 4.5).

### Utilização concomitante de álcool/depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)

A utilização concomitante de remimazolam com álcool ou/e depressores do SNC deve ser evitada. O consumo de álcool deve ser evitado nas 24 horas que antecedem a administração de remimazolam. Esta utilização concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos do remimazolam, incluindo possivelmente depressão respiratória (ver secção 4.5).

### Utilização crónica de depressores do SNC

Os doentes que recebem uma terapêutica crónica com benzodiazepinas (por ex., para perturbações de insónia ou de ansiedade) podem desenvolver tolerância aos efeitos sedativos/hipnóticos do remimazolam. Assim, pode ser necessária uma dose cumulativa maior de remimazolam para atingir o nível desejado de anestesia. Poderá ser observado um efeito semelhante com outros depressores do SNC. Recomenda-se seguir o regime de titulação indicado na secção 4.2 e titular com base na resposta do doente, até se atingir a profundidade de anestesia desejada (ver secção 4.5).

### Monitorização

O remimazolam deve ser administrado apenas por profissionais de saúde com formação em anestesia, num ambiente totalmente equipado para a monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular. Os profissionais que administram o medicamento têm de ser adequadamente treinados no reconhecimento e tratamento das reações adversas esperadas, incluindo a reanimação respiratória e

cardíaca (ver secção 4.2). O médico deve também estar ciente do tempo normal necessário para os doentes recuperarem dos efeitos do remimazolam e do opioide concomitante utilizado nos ensaios clínicos (ver secção 5.1), mas que tal pode variar em doentes individuais. Os doentes devem ser atentamente monitorizados até serem considerados suficientemente recuperados pelo profissional de saúde.

### Amnésia

O remimazolam pode causar amnésia anterógrada. A amnésia, se prolongada, pode apresentar problemas em doentes ambulatoriais, que têm alta programada após a intervenção. Após receberem remimazolam, os doentes devem ser avaliados e receber alta do hospital ou do consultório pelo seu médico, apenas com o aconselhamento e apoio adequados.

### Compromisso hepático

Os efeitos clínicos podem ser mais pronunciados e persistir durante mais tempo em doentes com compromisso hepático grave devido à depuração reduzida (ver secção 5.2). Estes doentes podem ser mais suscetíveis à depressão respiratória (ver secção 4.8).

### Miastenia gravis

Deve tomar-se especial cuidado ao administrar remimazolam a um doente com miastenia gravis (ver secção 4.3).

### Abuso de fármacos e dependência física

O remimazolam tem potencial para abuso e indução de dependência. Esta informação deve ser considerada aquando da prescrição ou administração de remimazolam, nos casos em que exista preocupação relativamente a um risco aumentado de utilização incorreta e abuso.

### Delírio

Delírio pós-operatório e acontecimentos neuropsiquiátricos relacionados ocorrem com taxas de incidência comunicadas entre 4 a 53,3 % em vários estudos publicados com medicamentos sedativos ou anestésicos utilizados para cirurgia ou sedação profunda em cuidados intensivos. Os fatores de risco incluem, mas não estão limitados a, idade avançada, perturbações cognitivas pré-existentes, duração e profundidade da anestesia ou sedação, doses mais elevadas de benzodiazepinas de ação prolongada, perturbações metabólicas tais como diabetes, perturbações eletrolíticas, hipoxia, hipercapnia, hipotensão e infeções. Embora não esteja claro se o remimazolam pode por si só causar ou contribuir para o risco de delírio pós-operatório, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. Se ocorrer delírio pós-operatório, para além do tratamento adequado do próprio delírio, quaisquer fatores de risco abordáveis devem ser devidamente tratados. Os doentes não devem ter alta antes da recuperação total da cognição devido ao risco potencial de, por exemplo, acidentes.

### Reações paradoxais

Foram notificadas reações paradoxais tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tónicas/clónicas e tremor muscular), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação paroxística e agressão, que ocorreram com benzodiazepinas. Estas reações são mais prováveis de ocorrer em doentes idosos, com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente.

### Efeito prolongado do medicamento

O efeito prolongado do remimazolam (sedação, tempo de orientação) foi observado no pós-operatório em alguns doentes após o fim da administração de remimazolam. Isto ocorreu com maior frequência em doentes idosos (> 65 anos), aqueles com ASA III-IV e aqueles que receberam doses mais elevadas de remimazolam durante a última hora de anestesia (ver secção 4.8.).

### Excipientes

Este medicamento contém 198 mg de dextrano 40 para injetáveis em cada frasco para injetáveis de 50 mg.

Os dextrans podem causar reações anafiláticas/anafilatóides em alguns doentes.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações medicamentosas farmacocinéticas

O remimazolam é metabolizado pela CES, tipo 1A. Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. Os dados *in vitro* são resumidos na secção 5.2.

### Interações medicamentosas farmacodinâmicas

#### *Aumento da sedação com depressores do SNC e opioides*

A administração concomitante de remimazolam com opioides e depressores do SNC, incluindo o álcool, resultará provavelmente na intensificação da sedação e da depressão respiratória. Exemplos incluem derivados de opioides (utilizados como analgésicos, antitússicos ou em tratamentos de substituição), antipsicóticos, outras benzodiazepinas (utilizadas como ansiolíticos ou hipnóticos), barbitúricos, propofol, cetamina, etomidato; antidepressores sedativos, anti-histamínicos H1 não recentes e anti-hipertensores que atuam a nível central.

A utilização concomitante de remimazolam e opioides pode resultar em sedação profunda e depressão respiratória. Os doentes devem ser monitorizados quanto a depressão respiratória e profundidade de sedação/ anestesia (ver secções 4.2 e 4.4).

O consumo de álcool deve ser evitado nas 24 horas que antecedem a administração de remimazolam, uma vez que pode aumentar significativamente o efeito sedativo do remimazolam (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de remimazolam em mulheres grávidas é limitada ou inexistente (menos de 300 resultados na gravidez).

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Byfavo durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o remimazolam e o seu principal metabolito (CNS7054) são excretados no leite materno humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de remimazolam e de CNS7054 no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes; assim, deve evitar-se a administração de remimazolam a mães a amamentar. Se for necessário administrar remimazolam, recomenda-se a interrupção da amamentação durante 24 horas após a interrupção da administração.

## Fertilidade

Não existem dados em seres humanos sobre os efeitos do remimazolam na fertilidade. Nos estudos em animais, não houve efeito no acasalamento ou na fertilidade com o tratamento com remimazolam (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos do remimazolam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Antes de receber remimazolam, o doente deve ser advertido de que não deve conduzir ou utilizar máquinas até ter recuperado totalmente. O médico deve decidir quando é que o doente pode voltar para casa ou retomar as atividades normais. Recomenda-se que o doente receba aconselhamento e apoio adequados quando regressar a casa após a alta (ver secção 4.4).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes que receberam remimazolam intravenoso para anestesia geral são hipotensão (51 %), náuseas (22,1 %), vômitos (15,2 %) e bradicardia (12,8 %). Têm de ser tomadas precauções de segurança para controlar a ocorrência de hipotensão e bradicardia na prática clínica (ver secção 4.4).

#### Tabela de reações adversas

As reações adversas associadas ao remimazolam intravenoso observadas em ensaios clínicos controlados em anestesia geral são apresentadas abaixo na Tabela 1, de acordo com a classificação MedDRA por classe de sistemas de órgãos e frequência. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As classes de frequência são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Tabela de reações adversas**

Doenças do sistema imunitário Desconhecida	Reação anafilática
Doenças psiquiátricas Frequentes	Agitação
Doenças do sistema nervoso Frequentes	Dores de cabeça Tonturas
Cardiopatias Muito frequentes	Bradicardia <sup>1*</sup>
Vasculopatias Muito frequentes	Hipotensão <sup>2*</sup>
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino Frequentes Pouco frequentes	Depressão respiratória <sup>3*</sup> Solúços
Doenças gastrointestinais Muito frequentes Muito frequentes Frequentes	Náuseas Vómitos Glossoptose
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes Frequentes Pouco frequentes	Arrepios Efeito prolongado do medicamento <sup>4*</sup> Hipotermia

<sup>1</sup> A bradicardia abrange os seguintes acontecimentos identificados: bradicardia, bradicardia sinusal e diminuição da frequência cardíaca.

<sup>2</sup> A hipotensão abrange os seguintes acontecimentos identificados: hipotensão durante procedimento, hipotensão pós-procedimento, diminuição da pressão arterial, diminuição da pressão arterial média hipotensão ortostática e intolerância ortostática.

<sup>3</sup> A depressão respiratória abrange os seguintes acontecimentos identificados: hipoxia, diminuição da frequência respiratória, dispneia, diminuição da saturação de oxigénio, hipopneia, depressão respiratória e doença respiratória.

<sup>4</sup> O efeito prolongado do medicamento abrange os seguintes acontecimentos identificados: recuperação retardada da anestesia, sonolência, e efeito prolongado do produto terapêutico.

\* Ver Descrição de reações adversas seleccionadas

## Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas notificadas hipotensão, depressão respiratória e bradicardia representam conceitos médicos que envolvem um grupo de acontecimentos (ver notas de rodapé 1 – 3 na Tabela 1); a incidência das reações adversas notificadas em pelo menos 1 % dos doentes que receberam remimazolam é apresentada na Tabela 2 abaixo, por nível de gravidade:

**Tabela 2: Reações adversas selecionadas**

Reação adversa Termo do acontecimento notificado	Ligeira	Moderada	Grave
<b>Bradicardia</b>			
Bradicardia	6,1%	3,7%	0,3%
Diminuição da frequência cardíaca	1,2%	0,6%	0%
<b>Hipotensão</b>			
Diminuição da pressão arterial	18%	2,1%	0%
Hipotensão	14,8%	9,7%	0,6%
Diminuição da pressão arterial média	3%	0,1%	0%
Hipotensão durante procedimento	2,5%	0,6%	0%
<b>Depressão respiratória</b>			
Diminuição da saturação de oxigénio	3,7%	0,7%	0,3%
Hipoxia	3%	0,3%	0%

## Outras populações especiais

### *Idosos e/ou doentes com ASA-PS III-IV*

#### *Acontecimentos cardiorrespiratórios*

Em ensaios controlados em anestesia, doentes com  $\geq 65$  anos de idade apresentaram uma frequência mais elevada de acontecimentos agrupados sob os termos hipotensão (64,2 % vs. 35,4 %), depressão respiratória (11,6 % vs. 5,8 %) e bradicardia (19 % vs. 4,5 %) do que os doentes com menos de 65 anos de idade. Os doentes com ASA-PS III-IV também apresentaram frequências mais elevadas para hipotensão (70,2 % vs. 32,6 %), depressão respiratória (15,7 % vs. 2,4 %) e bradicardia (18,1 % vs. 6,9 %) do que os doentes com ASA-PS I-II (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Sedação prolongada*

Em ensaios controlados em anestesia geral, os doentes com  $\geq 65$  anos de idade apresentaram uma frequência mais elevada de acontecimentos agrupados sob o termo efeito prolongado do medicamento (11% vs. 2,3%) do que os doentes com menos de 65 anos de idade. Os doentes com ASA-PS III-IV também apresentaram frequências mais elevadas para efeito prolongado do medicamento (12,7 % vs. 1,2 %) do que os doentes com ASA-PS I-II (ver secção 4.4).

#### *Doentes com compromisso hepático*

Foi notificada depressão respiratória (hipoxia/diminuição da saturação de oxigénio) em 2 de 8 indivíduos com compromisso hepático moderado, e em 1 de 3 indivíduos com compromisso hepático grave inscritos num ensaio clínico dedicado que avaliou o remimazolam no compromisso hepático (ver secção 4.2).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

### Sintomas

Espera-se que os sintomas de sobredosagem com remimazolam sejam uma extensão das suas ações farmacológicas e podem apresentar-se com um ou mais dos seguintes sinais: hipotensão, bradicardia e depressão respiratória.

### Tratamento da sobredosagem

Os sinais vitais do doente devem ser monitorizados e as medidas de suporte devem ser iniciadas conforme indicado pelo estado clínico do doente, incluindo assegurar as passagens das vias aéreas, assegurar uma ventilação adequada e estabelecer um acesso intravenoso adequado. Em particular, os doentes podem necessitar de tratamento sintomático para efeitos cardiorrespiratórios ou para efeitos no sistema nervoso central.

O flumazenil, um antagonista específico dos recetores das benzodiazepinas, está indicado para a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos das benzodiazepinas e pode ser utilizado em situações em que se saiba ou suspeite de sobredosagem com remimazolam.

O flumazenil destina-se a ser utilizado como um adjuvante, e não como um substituto, do tratamento adequado da sobredosagem com benzodiazepinas. O flumazenil reverte apenas os efeitos induzidos pelas benzodiazepinas; não reverte os efeitos de outros medicamentos concomitantes, por ex., os dos opioides.

Os doentes tratados com flumazenil devem ser monitorizados quanto a re-sedação, depressão respiratória e outros efeitos residuais das benzodiazepinas durante um período adequado após o tratamento. No entanto, uma vez que a semivida de eliminação do flumazenil é aproximadamente igual à do remimazolam, o risco de re-sedação após a administração de flumazenil é baixo.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, hipnóticos e sedativos, código ATC: N05CD14.

### Mecanismo de ação

O remimazolam é um sedativo/hipnótico do grupo das benzodiazepinas de duração de ação ultra curta. Os efeitos do remimazolam no SNC dependem da dose administrada por via intravenosa e da presença ou ausência de outros medicamentos. O remimazolam liga-se aos locais das benzodiazepinas dos recetores do ácido gama-aminobutírico do tipo A [GABA<sub>A</sub>] com elevada afinidade, enquanto o seu metabolito ácido carboxílico (CNS7054) tem uma afinidade cerca de 300 vezes inferior para estes recetores. O remimazolam não demonstra uma seletividade clara entre subtipos do recetor GABA<sub>A</sub>.

### Efeitos farmacodinâmicos

O principal efeito farmacodinâmico do remimazolam é a sedação e a hipnose.

A sedação é observada a partir de doses únicas em bólus de 0,05 a 0,075 mg/kg em adultos jovens saudáveis, com um início de 1 a 2 minutos após a administração. A indução de sedação ligeira a moderada está associada a níveis plasmáticos de cerca de 0,2 µg/ml. Foi observada perda de consciência com doses de 0,1 mg/kg (idosos) ou 0,2 mg/kg (jovens adultos saudáveis) e associadas a concentrações plasmáticas de cerca de 0,65 µg/ml. Durante a manutenção da anestesia as concentrações plasmáticas de remimazolam estão normalmente no intervalo de 1 µg/ml quando o remifentanil foi co-administrado. O tempo até ao estado de completamente alerta foi de 10 minutos para 0,075 mg/kg de remimazolam.

O remimazolam pode causar amnésia anterógrada após a administração, o que impede os doentes de se lembrarem de acontecimentos que ocorreram durante o procedimento

### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do remimazolam baseou-se em dois estudos principais, CNS7056-022 e ONO-2745-05, realizados em doentes adultos (com idades compreendidas entre os 20 e os 91 anos) com ASA-PS I-IV que estavam a ser submetidos a cirurgias eletivas mistas. A base de dados de segurança para o remimazolam incluiu adicionalmente ensaios clínicos controlados por propofol em cirurgias cardíacas (CNS7056-010 e CNS7056-011).

ONO-2745-05: ensaio de fase IIb/III, de grupos paralelos multicêntrico, aleatorizado, de remimazolam em comparação com propofol em doentes cirúrgicos classificados como ASA classe I ou II submetidos a anestesia geral realizado no Japão. O remimazolam foi administrado numa dose de 6 (n=158) ou 12 mg/kg/h (n=156) por perfusão intravenosa contínua até à perda de consciência. Após perda de consciência, foi iniciada a perfusão intravenosa contínua a uma dose de 1 mg/kg/h, após o que a taxa de infusão foi ajustada conforme apropriado (dose máxima permitida, 2 mg/kg/h) com base na monitorização do estado geral dos doentes individuais até ao final da cirurgia.

CNS7056-022: ensaio europeu de confirmação para estabelecer eficácia não-inferior e estabilidade hemodinâmica superior do remimazolam em comparação com propofol para indução e manutenção da anestesia geral durante a cirurgia eletiva em doentes classificados como ASA classe III ou IV. Os doentes foram atribuídos aleatoriamente ao remimazolam (n=270) ou ao braço do propofol (n=95). O remimazolam foi administrado a uma dose de 6 mg/min durante 3 minutos, seguido de 2,5 mg/min durante 7 minutos e 1,5 mg/min durante 10 minutos adicionais. Posteriormente, a anestesia geral foi mantida com uma taxa de perfusão de 1 mg/min com ajustes entre 0,7–2,5 mg/min com base na monitorização do estado geral de cada doente até ao final da cirurgia.

Os parâmetros de avaliação primários nos ensaios clínicos principais, foram definidos como:

- Percentagem do tempo de manutenção anestésica geral com índice Narcotrend (NCI)  $\leq 60$  (CNS7056-022)
- Capacidade funcional como anestésico geral, avaliada por um composto de 3 variáveis: “despertar ou recordação intraoperatória”, “necessidade de sedação de resgate com outros sedativos” e “movimento corporal”. (ONO-2745-05).

O parâmetro de avaliação primário foi alcançado em ambos os ensaios clínicos (ver tabela 3). Todas as doses de remimazolam foram não-inferiores ao propofol.

**Tabela 3: parâmetros de avaliação primários nos ensaios clínicos principais**

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 <sup>1</sup>	PROP	RMZ6 <sup>2</sup>	RMZ12 <sup>3</sup>	PROP
Capacidade como anestésico geral	-	-	100%	100%	100%
Tempo médio Índice Narcotrend $\leq 60$	95%	99%	-	-	-

Dose de indução 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) ou 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

No CNS7056-022, a estabilidade hemodinâmica, avaliada como hipotensão absoluta ou relativa e uso de vasopressores, foi um parâmetro de avaliação secundário chave. Foi avaliada durante o período antes do início da cirurgia e está resumida na tabela 4. Os doentes tratados com remimazolam tiveram menos acontecimentos de pressão arterial média (PAM) de 1min abaixo de 65 mmHg e menos acontecimentos de dosagem de vasopressores.

**Tabela 4: Parâmetros de avaliação secundários no ensaio clínico da fase 3 CNS7056-022**

<b>Parâmetro de avaliação</b>	<b>Remimazolam N = 270</b>	<b>Propofol N = 95</b>
<b>PAM &lt; 65 mmHg</b> PAM <65 mmHg desde o início do ME até 15 minutos após a primeira incisão cutânea durante 1 minuto, Número de acontecimentos Média ± Desvio padrão CI de 95% Mediana (Mínimo, Máximo) Diferença de meios menos quadrados entre tratamentos (CI de 95)	6,62 ± 6,604 (5,83 a 7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,75 a 10,4) 6 (3, 11)
<b>Utilização de norepinefrina</b> Bólus ou perfusão ou perfusão contínua de norepinefrina durante 2 minutos, Número de acontecimentos Média ± Desvio Padrão CI de 95% Mediana (Mínimo, Máximo) Diferença de meios menos quadrados entre tratamentos (CI de 95)	14,06 ± 13,540 (12,4 a 15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9 a 22,8) 21 (0, 66)
<b>PAM &lt; 65 mmHg E/OU utilização de norepinefrina</b> Número de acontecimentos Média ± Desvio Padrão CI de 95% Mediana (Mínimo, Máximo) Diferença de meios menos quadrados entre tratamentos (CI de 95)	20,68 ± 16,444 (18,7 a 22,6) 21 (0, 68)	28,41 ± 17,468 (24,9 a 31,9) 30 (0, 75)

ME = medicamento experimental;  
 PAM = pressão arterial média

O perfil de início e de recuperação do remimazolam caracterizou-se por parâmetros de avaliação secundários de tempo para o acontecimento nos ensaios clínicos principais. Em cada ensaio, os parâmetros de avaliação de tempo de recuperação foram ligeiramente mais longos nos grupos remimazolam do que no grupo propofol (tabela 5).

**Tabela 5: Parâmetros de avaliação de indução e recuperação em ensaios clínicos de fase 3**

Tempo médio	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ <sup>1</sup>	PROP <sup>4</sup>	RMZ6 <sup>2</sup>	RMZ12 <sup>3</sup>	PROP
Parâmetros de avaliação de indução					
- Tempo para perda de consciência	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Doentes (n)	268	95	150	150	75
CI de 95%	2,5 – 2,8 min	3,0 – 3,2 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
Mín; Máx	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Parâmetros de avaliação de recuperação					
Tempo desde a paragem de administração do ME <sup>§</sup> até					
- Extubação	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Doentes (n)	263	95	150	150	75
CI de 95%	11 – 13 min	10 – 12 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	NA	NA	NA
Mín; Máx	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Despertar <sup>#</sup>	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Doentes (n)	257	95	150	150	75
CI de 95%	13 – 17 min	10 – 13 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
Mín; Máx	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orientação <sup>##</sup>	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Doentes (n)	262	95	149	149	75
CI de 95%	47 – 61 min	27 – 33 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA	NA
Mín; Máx	NA	NA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Pontuação modificada de Aldrete $\geq$ 9	53 min	37 min			
Doentes (n)	260	94			
CI de 95%	44 – 58 min	28 – 45 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
...Mín; Máx	NA	NA			
- Alta da sala de operação			25 min	25 min	16 min
Doentes (n)			150	150	75
CI de 95%	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
Mín; Máx			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Doses de indução remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h ou (3) 12 mg/kg/h, (4) dose de propofol equipotente a remimazolam

# ONO-2745-05: abertura de olhos; CNS7056-022: resposta a comando verbal (MOAA/S $\geq$ 4)

## ONO-2745-05: indicação da data de nascimento; CNS7056-022: orientação quanto ao lugar, tempo, situação e pessoa

§ Medicamento experimental

### Segurança clínica

A incidência de acontecimentos adversos emergentes nos ensaios controlados por propofol foi de 90,7 % nos grupos de baixa dose de indução do remimazolam, 83,7 % nos grupos alta dose de indução do remimazolam e 92,5% nos grupos de propofol. Particularmente a incidência de acontecimentos adversos hemodinâmicos foi menor para os grupos de dose remimazolam em comparação com os grupos de propofol (tabela 6).

**Tabela 6: Número de doentes com acontecimentos adversos de instabilidade hemodinâmica em ensaios clínicos controlados por propofol**

Número total de doentes	Remimazolam N=671	Propofol N=226
Número de doentes com acontecimentos		
Hipotensão n (n/N%) [IC de 95%]	344 (51,3%) [47,5-55,0]	150 (66,4%) [59,0-72,2]
Bradicardia n (n/N%) [IC de 95%]	96 (14,3%) [11,9-17,2]	50 (22,1%) [17,2-28,0]

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Byfavo em um ou mais subgrupos da população pediátrica na condição de anestesia geral (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O remimazolam é administrado por via intravenosa.

### Distribuição

O remimazolam tem uma semivida de distribuição média ( $t_{1/2\alpha}$ ) de 0,5 a 2 min. O seu volume de distribuição (Vd) é de 0,9 l/kg. O remimazolam e o seu principal metabolito (CNS7054) apresentam uma ligação moderada (~90 %) às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina.

### Biotransformação

O remimazolam é um fármaco éster que é rapidamente convertido no metabolito farmacologicamente inativo ácido carboxílico (CNS7054) pela CES-1, localizada principalmente no fígado.

A principal via de metabolismo do remimazolam é através da conversão para o CNS7054, que é depois, em pequena quantidade, metabolizado por hidroxilação e glucuronidação. A conversão para o CNS7054 é mediada por carboxilesterases hepáticas (principalmente do tipo 1A), sem contribuição significativa das enzimas do citocromo P450.

Os estudos *in vitro* não demonstraram evidência de que o remimazolam ou o CNS7054 inibem as isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8 do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas induzíveis do P450 1A2, 2B6, e 3A4 no ser humano. Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer influência clinicamente relevante dos inibidores e substratos da CES no metabolismo do remimazolam. O remimazolam não foi um substrato relevante de um painel de transportadores de fármacos humanos (OATP1B1, OATP1B3, BCRP e MDR1 (=glicoproteína-P)). O mesmo aplica-se ao CNS7054, testado para MRP2-4. Por outro lado, verificou-se que o CNS7054 é um substrato da MDR1 e da BCRP. Não foi observada nenhuma ou qualquer inibição relevante dos transportadores de fármacos humanos OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ou MDR1 com o remimazolam ou o CNS7054.

## Eliminação

O remimazolam tem uma semivida de eliminação média ( $t_{1/2\beta}$ ) de 7 a 11 minutos. A semivida sensível ao contexto simulada após uma perfusão de 4 h é de  $6,6 \pm 2,4$  minutos. A depuração é elevada ( $68 \pm 12$  l/h) e não está relacionada com o peso corporal. Em indivíduos saudáveis, pelo menos 80 % da dose de remimazolam é excretada na urina como CNS7054 no espaço de 24 horas. Apenas vestígios (<0,1 %) de remimazolam inalterado são detetados na urina.

## Linearidade

A dose de remimazolam *versus* a concentração plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) e a exposição total ( $AUC_{0-\infty}$ ) de remimazolam sugeriram uma relação proporcional à dose em voluntários humanos no intervalo de doses de 0,01-0,5 mg/kg.

## Populações especiais

### *Idosos*

Não existe qualquer efeito significativo da idade na farmacocinética do remimazolam (ver secção 4.2).

### *Compromisso renal*

A farmacocinética do remimazolam não foi alterada em doentes com doença renal ligeira a terminal que não necessitassem de diálise (incluindo doentes com TFG <15 ml/min) (ver secção 4.2).

### *Compromisso hepático*

O compromisso grave da função hepática resultou numa redução da depuração e, conseqüentemente, numa recuperação prolongada da sedação (ver secções 4.2 e 4.8).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e de dose repetida e genotoxicidade.

A seguinte reação adversa não foi observada em estudos clínicos, mas foi observada em animais perfundidos com a solução de dosagem de concentrações semelhantes às utilizadas na prática clínica: as lesões primárias devidas a uma irritação mecânica da parede do vaso durante o procedimento de perfuração podem ser agravadas por concentrações de remimazolam superiores a 1 a 2 mg/ml (perfusão) ou superiores a 5 mg/ml durante a administração em bólus.

## Reprodução e desenvolvimento

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com a dose máxima tolerada não revelaram qualquer influência na fertilidade masculina ou feminina e nos parâmetros da função reprodutora. Em estudos de embriotoxicidade em ratos e coelhos, mesmo com as doses mais elevadas, que revelaram toxicidade materna, apenas foram observados efeitos embriotóxicos marginais (redução do peso fetal e incidências ligeiramente aumentadas de reabsorções precoces e totais). O remimazolam e o seu principal metabolito são excretados no leite materno de ratos, coelhos e ovelhas. O principal metabolito inativo CNS7054 foi detetado no plasma de coelhos lactentes. Em cordeiros lactentes, a administração oral leite contaminado com remimazolam resultou numa biodisponibilidade negligenciável.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Dextrano 40 para injetáveis  
Lactose mono-hidratada  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

As incompatibilidades entre Byfavo e as soluções administradas conjuntamente podem resultar em precipitação/turbidez podendo dar origem a oclusão do local de acesso vascular. Byfavo é incompatível com solução de Ringer com lactato (também conhecida como solução de lactato de sódio composto ou solução de Hartmann), solução de Ringer com acetato e solução de Ringer com bicarbonato para perfusão e outras soluções alcalinas, uma vez que a solubilidade do produto é baixa (pH de 4 ou mais).

Este medicamento não deve ser misturado nem administrado conjuntamente através da mesma linha de perfusão com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frascos para injetáveis antes da abertura

4 anos

#### Estabilidade em uso após reconstituição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas entre 20°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis de vidro tipo 1 com rolha (borracha de bromobutilo) e selo (alumínio) com tampa descartável de polipropileno verde.

Apresentação: Embalagem com 10 frascos para injetáveis

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

#### Precauções gerais

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma utilização única.

Durante a reconstituição e diluição do medicamento devem ser mantidas técnicas assépticas. Uma vez aberto, o conteúdo do frasco para injetáveis deve normalmente ser utilizado imediatamente (ver secção 6.3).

#### Instruções de reconstituição

Byfavo deve ser reconstituído adicionando 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) e agitado suavemente até o pó se dissolver completamente. Byfavo reconstituído é límpido, incolor a amarelo pálido. A solução deve ser rejeitada se forem observadas partículas visíveis ou descoloração.

#### Instruções de diluição

Para a administração, a solução reconstituída tem de ser posteriormente diluída. O volume adequado da solução remimazolam reconstituída tem de ser retirado do(s) frasco(s) para injetável(eis) e adicionado a uma seringa ou saco de perfusão contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) de solução para injeção de modo a alcançar uma concentração final de 1–2 mg/ml de remimazolam (Tabela 7).

**Tabela 7 Instruções de diluição**

<b>Solução reconstituída</b>	<b>Concentração final 2 mg/ml</b>	<b>Concentração final 1 mg/ml</b>
5 mg/ml (50 mg reconstituída com 10 ml)	Diluir 10 ml de solução reconstituída com 15 ml de solução de cloreto de sódio (0,9%) para injeção	Diluir 10 ml de solução reconstituída com 40 ml de solução de cloreto de sódio (0,9%) para injeção

Para instruções de administração, ver secção 4.2.

#### Administração com outros fluidos

Quando Byfavo é reconstituído e diluído em cloreto de sódio (0,9 %) como descrito acima, foi demonstrada compatibilidade com:

Glicose a 5 % p/v perfusão intravenosa,

Glicose a 20 % p/v solução para perfusão,

Cloreto de sódio a 0,45 % p/v e glicose a 5 % p/v solução para perfusão,

Cloreto de sódio a 0,9 % p/v para perfusão intravenosa,

Solução de Ringer (cloreto de sódio 8,6 g/l, cloreto de potássio 0,3 g/l, cloreto de cálcio dihidratado 0,33 g/l)

Este medicamento não deve ser misturado nem administrado conjuntamente através da mesma linha de perfusão com outros medicamentos, exceto os fluidos descritos nesta secção.

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1505/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de Março de 2021

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Países Baixos

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização, em linha com a Data de Nascimento Internacional.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Byfavo 20 mg pó para solução injetável  
remimazolam

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém besilato de remimazolam equivalente a 20 mg de remimazolam.  
Concentração após reconstituição: 2,5 mg/ml

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Dextrano 40 para injetáveis, lactose mono-hidratada, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para solução injetável  
10 frascos para injetáveis

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intravenosa.  
Apenas para uma única utilização.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Ler o folheto informativo para o prazo de validade do medicamento reconstituído.

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1505/001 Embalagem com 10 frascos para injetáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis de vidro de 12 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Byfavo 20 mg pó para solução injetável  
remimazolam  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Após reconstituição: 2,5 mg/ml

**6. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Embalagem exterior**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Byfavo 50 mg pó para concentrado para solução injetável/perfusão  
remimazolam

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém besilato de remimazolam equivalente a 50 mg de remimazolam.  
Concentração após reconstituição (5 mg/ml)  
Concentração após diluição: 1 ou 2 mg/ml

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Dextrano 40 para injetáveis, lactose mono-hidratada, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução injetável/perfusão  
10 frascos para injetáveis

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após reconstituição e diluição  
Apenas para uma única utilização.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.  
Ler o folheto informativo para o prazo de validade do medicamento reconstituído.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1505/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis de vidro de 12 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Byfavo 50 mg pó para concentrado  
remimazolam  
IV após reconstituição e diluição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Byfavo 20 mg pó para solução injetável remimazolam

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Byfavo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Byfavo
3. Como é administrado Byfavo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como é conservado Byfavo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Byfavo e para que é utilizado

Byfavo é um medicamento que contém a substância ativa remimazolam. O remimazolam pertence a um grupo de substâncias conhecidas como benzodiazepinas.

Byfavo é um sedativo administrado antes de um exame ou procedimento médico para o fazer sentir-se relaxado e sonolento (sedado).

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Byfavo

##### **Não deve ser-lhe administrado Byfavo se:**

- tem alergia ao remimazolam ou a outras benzodiazepinas (como o midazolam) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem uma forma instável de uma doença chamada miastenia gravis (fraqueza muscular) na qual os seus músculos torácicos, que o ajudam a respirar, ficam fracos

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Byfavo se tiver uma patologia ou doença grave e, em particular, se:

- tem a tensão arterial muito baixa ou muito alta ou tende a desmaiar
- tem problemas de coração, especialmente uma frequência cardíaca muito lenta e/ou irregular (arritmia)
- tem problemas respiratórios, incluindo falta de ar
- tem problemas de fígado graves.
- tem uma doença chamada miastenia gravis na qual os seus músculos estão fracos
- toma regularmente drogas recreativas ou já teve problemas com o uso de drogas no passado

Byfavo pode causar perda de memória temporária. O seu médico irá avaliá-lo antes de sair do hospital ou da clínica e dar-lhe-á os conselhos necessários.

### **Crianças e adolescentes**

Byfavo não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos, uma vez que não foi testado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Byfavo**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em particular sobre:

- opioides (incluindo analgésicos como a morfina, o fentanilo e a codeína ou certos medicamentos para a tosse ou medicamentos para utilização em terapêutica de substituição de fármacos)
- antipsicóticos (medicamentos para tratar certas doenças psiquiátricas)
- ansiolíticos (tranquilizantes ou medicamentos que reduzem a ansiedade)
- medicamentos que causam sedação (por ex., temazepam ou diazepam)
- antidepressivos (medicamentos para tratar a depressão)
- certos anti-histamínicos (medicamentos para tratar alergias)
- certos anti-hipertensores (medicamentos para tratar a tensão arterial elevada)

É importante informar o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar outros medicamentos, uma vez que utilizar mais do que um ao mesmo tempo pode alterar o efeito dos medicamentos envolvidos.

### **Byfavo e álcool**

O álcool pode alterar o efeito de Byfavo. Informe o seu médico ou enfermeiro:

- sobre a quantidade de álcool que consome regularmente ou se teve problemas com o consumo de álcool.

Não beba álcool durante 24 horas antes de lhe ser administrado Byfavo.

### **Gravidez e amamentação**

Não deve utilizar Byfavo se estiver grávida ou se pensa estar grávida. Informe o seu médico ou enfermeiro se está grávida ou pensa que pode estar grávida.

Se está a amamentar, não amamente durante 24 horas após lhe ser administrado este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Byfavo deixa-o sonolento, esquecido e afeta a sua capacidade de concentração. Apesar de estes efeitos desaparecerem rapidamente, não deve conduzir nem utilizar máquinas até que estes efeitos desapareçam completamente. Pergunte ao seu médico quando poderá conduzir ou operar máquinas de novo.

Byfavo contém dextrano 40 para injetáveis

Este medicamento contém 79,13 mg de dextrano 40 para injetáveis em cada frasco. Raramente, os dextranos podem causar reações alérgicas graves. Se tiver dificuldade em respirar ou inchaço ou se sente que vai desmaiar, procure ajuda médica imediatamente.

## **3. Como é administrado Byfavo**

O seu médico decidirá qual a dose certa para si.

A sua respiração, frequência cardíaca e tensão arterial serão monitorizadas durante o procedimento, e o médico ajustará a dose, se necessário.

Um médico ou enfermeiro administrar-lhe-á Byfavo por injeção na veia (corrente sanguínea) antes e durante o seu exame ou procedimento médico. Byfavo é misturado com soro fisiológico esterilizado para preparação de uma solução antes de ser utilizado.

### **Após o procedimento**

O seu médico ou enfermeiro irá examiná-lo durante algum tempo após a sedação para se certificar de que se sente bem e que está apto para ir para casa.

### **Se lhe for administrado demasiado Byfavo**

Se lhe for administrado demasiado Byfavo, pode apresentar os seguintes sintomas:

- pode sentir tonturas
- pode ficar confuso
- pode sentir-se sonolento
- a sua visão pode ficar turva ou pode ter movimentos involuntários dos olhos (olhos dançantes)
- pode ficar agitado
- pode sentir-se fraco
- a sua tensão arterial pode baixar
- o seu batimento cardíaco pode diminuir
- sua respiração pode ficar lenta e superficial
- pode perder a consciência

O seu médico saberá como tratá-lo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores*)

- Tensão arterial baixa
- Respiração anormalmente lenta ou superficial (e baixo nível de oxigénio no sangue)

Frequentes (*podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores*)

- Dores de cabeça
- Sensação de tonturas
- Frequência cardíaca baixa
- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Enjoos (vómitos)

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores*)

- Sonolência
- Sensação de frio
- Arrepios
- Soluços

Desconhecida (*não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis*)

- Reação alérgica súbita, grave

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como é conservado Byfavo

Os profissionais do hospital ou da clínica são responsáveis pela conservação deste medicamento.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e frasco para injetáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas entre 20°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador (ver secção 6.3 do RCM).

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou descoloração.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Byfavo

- A substância ativa é o remimazolam. Cada frasco para injetáveis contém besilato de remimazolam equivalente a 20 mg de remimazolam. Após reconstituição, cada ml contém 2,5 mg de remimazolam.
- Os outros componentes são:
  - Dextrano 40 para injetáveis
  - Lactose mono-hidratada
  - Ácido clorídrico
  - Hidróxido de sódio

Ver secção 2, “Byfavo contém dextrano 40 para injetáveis”.

### Qual o aspeto de Byfavo e conteúdo da embalagem

Byfavo é um pó branco a esbranquiçado para solução injetável.

### Apresentações

Embalagem com 10 frascos para injetáveis

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Alemanha

### **Fabricante**

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Países Baixos

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular

da Autorização de Introdução no Mercado:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>España</b> Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **Byfavo 20 mg pó para solução injetável**

#### **APENAS PARA UTILIZAÇÃO INTRAVENOSA**

**Deve ser reconstituído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) antes da utilização.**

Leia cuidadosamente o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

O remimazolam só deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência em sedação. O doente deve ser monitorizado durante todo o procedimento por um profissional de saúde distinto, que não esteja envolvido na realização do procedimento e cuja única tarefa seja a monitorização do doente. Todos os profissionais têm de ter formação na deteção e gestão da obstrução das vias respiratórias, hipoventilação e apneia, incluindo a manutenção de uma via respiratória patente, ventilação de apoio e reanimação cardiovascular. A função respiratória e cardíaca do doente tem de ser monitorizada continuamente. Devem estar imediatamente disponíveis medicamentos e equipamento de reanimação adequados à idade e ao tamanho para restaurar a patência das vias respiratórias e ventilação com ressuscitador manual (saco/válvula/ventilação de máscara). Deve estar imediatamente disponível para utilização um antagonista das benzodiazepinas (flumazenil, um medicamento para neutralizar os efeitos do remimazolam).

#### Instruções de reconstituição

Nota: Durante o manuseamento, preparação e utilização de Byfavo devem ser mantidas técnicas assépticas rigorosas.

Para reconstituir, utilize uma agulha estéril e uma seringa estéril de 10 ml, retire a tampa do frasco para injetáveis, perfure a rolha do frasco para injetáveis num ângulo de 90° e adicione 8,2 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), dirigindo o fluxo de soro fisiológico em direção à parede do frasco para injetáveis. Agite suavemente o frasco para injetáveis até que o conteúdo esteja completamente dissolvido. A solução reconstituída deve ser transparente e incolor a amarelo claro. O frasco para injetáveis fornece uma concentração final de 2,5 mg/ml de remimazolam.

A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração. Se estiverem presentes partículas ou descoloração, a solução deve ser rejeitada.

A solução reconstituída destina-se apenas a uma utilização única, qualquer porção não utilizada deve ser eliminada de acordo com as exigências locais.

#### Incompatibilidades

Byfavo é incompatível com Solução de Ringer com lactato (também conhecida por Lactato de Sódio Composto para perfusão (ou Solução de Hartmann), Solução de Ringer com acetato e Solução de Ringer com bicarbonato para perfusão.

Após reconstituição, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados abaixo.

### Compatibilidades

Byfavo reconstituído demonstrou ser compatível com os seguintes fluidos intravenosos quando administrado através da mesma linha intravenosa:

- Solução injetável de glicose (5 %)
- Solução injetável de glicose (20 %)
- Solução injetável de glicose (5 %) - cloreto de sódio (0,45 %)
- Solução de Ringers
- Solução injetável de cloreto de sódio (0,9 %)

A compatibilidade com outros fluidos i.v. não foi avaliada.

### Prazo de validade

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas a 20°C - 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizada, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

### Precauções especiais de conservação

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Byfavo 50 mg pó para concentrado para solução injetável/perfusão remimazolam

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Byfavo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Byfavo
3. Como é administrado Byfavo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Byfavo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Byfavo e para que é utilizado

Byfavo é um medicamento que contém a substância ativa remimazolam. Pertence a um grupo de medicamentos conhecido como benzodiazepinas. O Byfavo é administrado para o fazer perder a consciência (sono) quando é submetido a uma cirurgia.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Byfavo

##### **Não deve ser-lhe administrado Byfavo se:**

- tem alergia ao remimazolam ou a outras benzodiazepinas (como o midazolam) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem uma forma instável de uma doença chamada miastenia gravis (fraqueza muscular) na qual os seus músculos torácicos, que o ajudam a respirar, ficam fracos

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Byfavo se tiver uma patologia ou doença grave e, em particular, se:

- tem a tensão arterial muito baixa ou muito alta ou tende a desmaiar
- tem problemas de coração, especialmente uma frequência cardíaca muito lenta e/ou irregular (arritmia)
- tem problemas respiratórios, incluindo falta de ar
- tem problemas de fígado graves.
- tem uma doença chamada miastenia gravis na qual os seus músculos estão fracos
- toma regularmente drogas recreativas ou já teve problemas com o uso de drogas no passado.

Byfavo pode causar perda de memória temporária. O seu médico irá avaliá-lo antes de sair do hospital ou da clínica e dar-lhe-á os conselhos necessários.

Alguns doentes submetidos a operações cirúrgicas podem sofrer uma súbita confusão mental (delírio) após a operação. Isto é mais comum em doentes que são submetidos a cirurgias maiores, são mais velhos, têm problemas de memória, estão expostos a anestesia/sedação profunda e/ou por um longo período, ou têm infeções. Os doentes com delírio podem ter dificuldade em seguir uma conversa, ficar confusos nalguns momentos mais do que noutros, ficar agitados e inquietos ou sonolentos e muito lentos, e ter sonhos vívidos ou ouvir ruídos ou vozes que não existem. O seu médico avaliará a sua condição e organizará o tratamento necessário para a gerir.

As benzodiazepinas causam por vezes efeitos contrários ao que o medicamento se destina a fazer. Poderá ouvir estes efeitos referidos como efeitos “paradoxais”. Estes incluem, por exemplo, comportamento agressivo, agitação, ansiedade. Estes são mais comuns em pessoas idosas quando recebem doses elevadas do medicamento ou quando o medicamento é administrado rapidamente.

### **Crianças e adolescentes**

Byfavo não deve ser administrado a doentes com menos de 18 anos, uma vez que não foi testado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Byfavo**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em particular sobre:

- opioides (incluindo analgésicos como a morfina, o fentanilo e a codeína ou certos medicamentos para a tosse ou medicamentos para utilização em terapêutica de substituição de fármacos)
- antipsicóticos (medicamentos para tratar certas doenças psiquiátricas)
- ansiolíticos (tranquilizantes ou medicamentos que reduzem a ansiedade)
- medicamentos que causam sedação (por ex., temazepam ou diazepam)
- antidepressivos (medicamentos para tratar a depressão)
- certos anti-histamínicos (medicamentos para tratar alergias)
- certos anti-hipertensores (medicamentos para tratar a tensão arterial elevada)

É importante informar o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar outros medicamentos, uma vez que utilizar mais do que um ao mesmo tempo pode alterar o efeito dos medicamentos envolvidos.

### **Byfavo e álcool**

O álcool pode alterar o efeito de Byfavo. Informe o seu médico ou enfermeiro sobre a quantidade de álcool que consome regularmente ou se teve problemas com o consumo de álcool.

Não beba álcool durante 24 horas antes de lhe ser administrado Byfavo.

### **Gravidez e amamentação**

Não deve utilizar Byfavo se estiver grávida ou se pensa estar grávida. Informe o seu médico ou enfermeiro se está grávida ou pensa que pode estar grávida.

Se está a amamentar, não amamente durante 24 horas após lhe ser administrado este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Byfavo deixa-o sonolento, esquecido e afeta a sua capacidade de concentração. Apesar de estes efeitos desaparecerem rapidamente, não deve conduzir nem utilizar máquinas até que estes efeitos desapareçam completamente. Pergunte ao seu médico quando poderá conduzir ou operar máquinas de novo.

Byfavo contém dextrano 40 para injetáveis

Este medicamento contém 198 mg de dextrano 40 para injetáveis em cada frasco. Raramente, os dextranos podem causar reações alérgicas graves. Se tiver dificuldade em respirar ou inchaço ou se sente que vai desmaiar, procure ajuda médica imediatamente.

### 3. Como é administrado Byfavo

O seu médico decidirá qual a dose certa para si.

A sua respiração, frequência cardíaca e tensão arterial serão monitorizadas durante o procedimento, e o médico ajustará a dose, se necessário.

Um médico ou enfermeiro administrará-lhe Byfavo por injeção na veia (corrente sanguínea) antes e durante a sua cirurgia. Byfavo é misturado com uma solução de cloreto de sódio para preparação de uma solução antes de ser utilizado. Poderá necessitar de vários medicamentos para o manter a dormir, sem dores, a respirar bem com uma pressão sanguínea estável. O médico decidirá quais os medicamentos que necessita.

O tempo de recuperação após o fim da administração deverá ser de 12–15 minutos.

#### Se lhe for administrado demasiado Byfavo

Se lhe for administrado demasiado Byfavo, pode apresentar os seguintes sintomas:

- a sua tensão arterial pode baixar
- o seu batimento cardíaco pode diminuir
- sua respiração pode ficar lenta e superficial

O seu médico saberá como tratá-lo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em cada 10 utilizadores*)

- Frequência cardíaca baixa
- Tensão arterial baixa
- Sensação de mal-estar (náuseas)
- Enjoos (vómitos)

Frequentes (*podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores*)

- Sensação de agitação
- Dores de cabeça
- Sensação de tonturas
- Respiração anormalmente lenta ou superficial (e baixo nível de oxigénio no sangue)
- Sonolência prolongada ou ficar inconsciente após a operação
- Arrepios

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores*)

- Soluços
- Posicionamento anormal da língua na boca (mais alta, em direção ao céu-da-boca, e mais atrás na boca do que é habitual)
- Sensação de frio

Desconhecida (*não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis*)

- Reação alérgica súbita, grave

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Byfavo**

Os profissionais do hospital ou da clínica são responsáveis pela conservação deste medicamento.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas entre 20°C e 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador (ver secção 6.3 do RCM).

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis ou descoloração.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Byfavo**

- A substância ativa é o remimazolam. Cada frasco para injetáveis contém besilato de remimazolam equivalente a 50 mg de remimazolam. Após reconstituição, cada ml contém 5 mg de remimazolam que é posteriormente diluído antes de ser utilizado. O seu médico decidirá a quantidade exata que é adequada para si.
- Os outros componentes são:
  - Dextrano 40 para injetáveis
  - Lactose mono-hidratada
  - Ácido clorídrico
  - Hidróxido de sódio

Ver secção 2, “Byfavo contém dextrano 40 para injetáveis”.

#### **Qual o aspeto de Byfavo e conteúdo da embalagem**

Byfavo é um pó branco a esbranquiçado para concentrado para solução injetável/perfusão (pó para concentrado).

#### Apresentações

Embalagem com 10 frascos para injetáveis

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Alemanha

**Fabricante**

PAION Netherlands B.V.  
 Vogt 21  
 6422 RK Heerlen  
 Países Baixos

PAION Deutschland GmbH  
 Heussstraße 25  
 52078 Aachen  
 Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>España</b> Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l.	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH

Tel: + 39 02 612 46921	Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κόπος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

### **Byfavo 50 mg pó para concentrado para solução injetável/perfusão**

#### **APENAS PARA UTILIZAÇÃO INTRAVENOSA**

**Tem de ser reconstituído e posteriormente diluído com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) antes da utilização.**

Leia cuidadosamente o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

O remimazolam só pode ser administrado em hospitais ou unidades clínicas adequadamente equipadas por médicos formados em anestesia.

As funções respiratória e circulatória devem ser monitorizadas constantemente (por exemplo, eletrocardiograma (ECG), oximetria de pulso), e têm de estar imediatamente disponíveis instalações para manutenção de uma via respiratória patente, ventilação artificial, e outras instalações de reanimação.

#### Instruções de utilização

##### Precauções gerais

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma utilização única. Durante a reconstituição e diluição do medicamento devem ser mantidas técnicas assépticas. Uma vez aberto, o conteúdo do frasco para injetáveis deve normalmente ser utilizado imediatamente (ver secção 6.3 do RCM). Para evitar que haja fragmentos da rolha no interior, a agulha deve ser inserida num ângulo de 45–60° com a abertura da ponta da agulha virada para cima (isto é, afastada da rolha). Aplica-se uma pequena quantidade de pressão, e o ângulo é gradualmente aumentado à medida que a agulha entra no frasco. A agulha deve estar num ângulo de 90° quando a ponta da agulha passa através da rolha.

##### Instruções de reconstituição

Byfavo deve ser reconstituído adicionando 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) e agitado suavemente até o pó se dissolver completamente. A solução deve ser rejeitada se forem observadas partículas visíveis ou descoloração.

### Instruções de diluição

Para a administração, a solução reconstituída tem de ser posteriormente diluída. O volume adequado da solução remimazolam reconstituída tem de ser retirado do(s) frasco(s) para injetável(eis) e adicionado a uma seringa ou saco de perfusão contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de solução para injeção de modo a alcançar uma concentração final de 1–2 mg/ml de remimazolam (Tabela 1).

**Tabela 1 Instruções de diluição**

<b>Solução reconstituída</b>	<b>Concentração final 2 mg/ml</b>	<b>Concentração final 1 mg/ml</b>
5 mg/ml (50 mg reconstituída com 10 ml)	Diluir 10 ml de solução reconstituída com 15 ml de solução de cloreto de sódio (0,9 %) para injeção	Diluir 10 ml de solução reconstituída com 40 ml de solução de cloreto de sódio (0,9 %) para injeção

### Administração com outros fluidos

Quando Byfavo é reconstituído e diluído em cloreto de sódio (0,9 %) como descrito acima, foi demonstrada compatibilidade com:

Glicose a 5 % perfusão intravenosa,

Glicose a 20 % p/v solução para perfusão,

Cloreto de sódio a 0,45 % p/v e glicose a 5 % p/v solução para perfusão,

Cloreto de sódio a 0,9 % para perfusão intravenosa,

Solução de Ringer (cloreto de sódio 8,6 g/l, cloreto de potássio 0,3 g/l, cloreto de cálcio dihidratado 0,33 g/l)

Este medicamento não pode ser misturado nem administrado conjuntamente através da mesma linha de perfusão com outros medicamentos, exceto os fluidos descritos nesta secção.

### Incompatibilidades

As incompatibilidades entre Byfavo e as soluções administradas conjuntamente podem resultar em precipitação/turbidez podendo dar origem a oclusão do local de acesso vascular. Byfavo é incompatível com Solução de Ringer com lactato (também conhecida como Solução de Lactato de Sódio Composto ou Solução de Hartmann), Solução de Ringer com acetato e Solução de Ringer com bicarbonato para perfusão e outras soluções alcalinas, uma vez que a solubilidade do produto é baixa a pH de 4 ou mais.

Este medicamento não pode ser misturado nem administrado conjuntamente através da mesma linha de perfusão com outros medicamentos, exceto os mencionados em “Administração com outros fluidos”.

### Estabilidade em uso após reconstituição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas entre 20°C - 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizada, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

### Precauções especiais de conservação

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.