

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byfavo 20 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene besilato de remimazolam equivalente a 20 mg de remimazolam.
Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 2,5 mg de remimazolam.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 79,13 mg de dextrano 40 para preparaciones inyectables.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Remimazolam está indicado en adultos para sedación de procedimiento.

4.2 Posología y forma de administración

Remimazolam solo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en la sedación. El paciente debe ser monitorizado durante todo el proceso por otro profesional sanitario que no participe en la ejecución del procedimiento y cuya única tarea sea monitorizar al paciente. Este miembro del personal debe tener formación en detección y control de la obstrucción de las vías respiratorias, hipoventilación y apnea, incluidos el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, la ventilación auxiliar y la reanimación cardiovascular. La función respiratoria y cardíaca del paciente deben monitorizarse continuamente. Los medicamentos de reanimación y el equipo adecuado a la edad y el tamaño del paciente para restablecer la permeabilidad de las vías respiratorias y la ventilación con bolsa/máscara/válvula (ambú) deben estar disponibles inmediatamente. Un medicamento antagonista de las benzodiazepinas (flumazenil) debe estar disponible inmediatamente para su uso.

Posología

La dosis de remimazolam debe ajustarse de manera individual hasta alcanzar una dosis eficaz que proporcione el nivel deseado de sedación y minimice las reacciones adversas (ver tabla 1). Se pueden administrar dosis adicionales según sea necesario para inducir o mantener el nivel de sedación deseado. Deben transcurrir al menos 2 minutos antes de administrar cualquier dosis complementaria a fin de evaluar plenamente el efecto sedante. Si con 5 dosis de remimazolam en un período de 15 minutos no se obtiene el nivel de sedación deseado, se debe considerar la posibilidad de administrar

un sedante adicional u otro sedante. Remimazolam está asociado a un inicio y un fin rápidos de la sedación. En los ensayos clínicos, el efecto sedante máximo se alcanzó a los 3-3,5 minutos de la administración del bolo inicial y los pacientes alcanzaron un nivel total de alerta a los 12-14 minutos de la última dosis de remimazolam.

La administración concomitante de opioides aumenta el efecto sedante de remimazolam y reduce la respuesta respiratoria a una estimulación de dióxido de carbono (ver secciones 4.4 y 4.5).

Tabla 1: Recomendaciones posológicas para adultos*

| | Adultos de < 65 años de edad | Pacientes de edad avanzada de ≥ 65 años de edad o con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS# o peso corporal de < 50 kg |
|---|---|--|
| Sedación de procedimiento con opioides** | <u>Inducción</u> Administrar opioide* Esperar 1-2 minutos Dosis inicial: Inyección: 5 mg (2 ml) durante 1 minuto Esperar 2 minutos <u>Mantenimiento/ajuste de dosis</u> Inyección: 2,5 mg (1 ml) durante 15 segundos La dosis total máxima administrada en los ensayos clínicos fue de 33 mg. | <u>Inducción</u> Administrar opioide* Esperar 1-2 minutos Dosis inicial: Inyección: 2,5-5 mg (1-2 ml) durante 1 minuto Esperar 2 minutos <u>Mantenimiento/ajuste de dosis</u> Inyección: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) durante 15 segundos La dosis total máxima administrada en los ensayos clínicos fue de 17,5 mg. |
| Sedación de procedimiento sin opioides | <u>Inducción</u> Inyección: 7 mg (2,8 ml) durante 1 minuto Esperar 2 minutos <u>Mantenimiento/ajuste de dosis</u> Inyección: 2,5 mg (1 ml) durante 15 segundos La dosis total máxima administrada en los ensayos clínicos fue de 33 mg. | <u>Inducción</u> Inyección: 2,5-5 mg (1-2 ml) durante 1 minuto Esperar 2 minutos <u>Mantenimiento/ajuste de dosis</u> Inyección: 1,25-2,5 mg (0,5-1 ml) durante 15 segundos La dosis total máxima administrada en los ensayos clínicos fue de 17,5 mg. |

* Para la administración en pacientes que toman opioides, depresores del SNC, alcohol o benzodiazepinas de forma concomitante, ver sección 4.4.

** Por ejemplo, 50 microgramos de fentanilo o una dosis reducida adecuadamente para pacientes de edad avanzada o debilitados. Para las dosis de fentanilo administradas en los ensayos clínicos, ver sección 5.1.

Clasificación del estado físico según la Sociedad Americana de Anestesiología

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, pacientes con un grado III-IV en la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA-PS) y pacientes con peso corporal de < 50 kg

Los pacientes de edad avanzada y pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS pueden ser más sensibles a los efectos de los sedantes. Antes de administrar remimazolam, es preciso realizar una evaluación minuciosa del estado general de salud de los pacientes de ≥ 65 años de edad o con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS, especialmente si tienen poco peso corporal (< 50 kg), sobre todo al decidir el ajuste personalizado de la dosis para estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en ningún grado de insuficiencia renal (incluidos los pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 15 ml/min).

Insuficiencia hepática

Puesto que la enzima metabólica (carboxilesterasa-1 [CES1]) de remimazolam se encuentra predominantemente en el hígado, el aclaramiento de remimazolam se ve afectado por las etapas más avanzadas de la insuficiencia hepática (ver sección 5.2). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de 5 y 6 en la clasificación de Child-Pugh) o moderada (puntuación de 7 a 9 en la clasificación de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de 10 a 15 en la clasificación de Child-Pugh; datos de solo 3 pacientes en ensayos clínicos), los efectos clínicos pueden ser más pronunciados y durar más tiempo que en pacientes sanos. No es necesario ajustar la dosis, pero se debe prestar especial atención a los puntos temporales en que se ajustan las dosis y es preciso ajustar minuciosamente la dosis de remimazolam para que tenga efecto en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de remimazolam en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Remimazolam es para uso intravenoso. Remimazolam se debe reconstituir antes del uso con una solución inyectable de cloruro de sodio (0,9 %).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, y de la administración con otros líquidos, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Miastenia grave inestable.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas cardiorrespiratorias

Se han notificado reacciones adversas cardiorrespiratorias con el uso de remimazolam, incluidas depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión. La administración de remimazolam puede estar asociada a un aumento transitorio de la frecuencia cardíaca (10-20 pulsaciones por minuto) que comienza a observarse a los 30 segundos de iniciar la administración de la dosis (correspondiente al tiempo de concentración máxima de remimazolam) antes de desaparecer en un período de 30 minutos tras el final de la administración. Este aumento de la frecuencia cardíaca coincide con una reducción de la tensión arterial y puede producir confusión con la corrección del intervalo QT para la frecuencia cardíaca que implica una pequeña prolongación del intervalo QTcF en los primeros minutos tras la administración de la dosis.

Es preciso prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), los pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca o los pacientes con un estado general de salud deficiente (ver sección 4.2).

Uso concomitante de opioides

El uso concomitante de remimazolam y opioides puede producir una sedación profunda, depresión respiratoria, el coma y la muerte. Se recomienda precaución con los pacientes que hacen un uso prolongado de los opioides. No debe darse por supuesto que estos efectos serán más leves (ver sección 4.5).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de remimazolam con alcohol o depresores del SNC. Debe evitarse la ingesta de alcohol 24 horas antes de la administración de remimazolam. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de remimazolam, incluida posiblemente una sedación intensa o una depresión respiratoria clínicamente significativa (ver sección 4.5).

Uso crónico de depresores del SNC

Los pacientes que reciben un tratamiento crónico con benzodiazepinas (por ejemplo, para el insomnio o los trastornos de ansiedad) pueden desarrollar tolerancia a los efectos sedantes de remimazolam. Por lo tanto, es preciso administrar una dosis acumulada mayor de remimazolam para lograr el nivel de sedación deseado. Se recomienda seguir la pauta de ajuste de dosis incluida en la sección 4.2 y aumentar la dosis según la respuesta a la sedación que tenga el paciente, hasta alcanzar el nivel de sedación deseado (ver sección 4.5).

Monitorización

Remimazolam solo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en sedación que no participen en la ejecución del procedimiento, en un espacio totalmente equipado para llevar a cabo la monitorización y la asistencia de la función respiratoria y cardiovascular. El personal que administre el fármaco debe tener formación adecuada en el reconocimiento y el control de las reacciones adversas previstas, incluida la reanimación respiratoria y cardíaca (ver sección 4.2). Los pacientes serán estrechamente monitorizados durante y después del procedimiento para detectar la aparición de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. El médico también debe conocer el tiempo que normalmente tardan los pacientes en recuperarse de los efectos de remimazolam y los opioides utilizados de forma concomitante en los ensayos clínicos (ver sección 5.1), aunque esto puede variar de un paciente a otro. Los pacientes serán estrechamente monitorizados hasta que el profesional sanitario juzgue que se han recuperado suficientemente.

Amnesia

Remimazolam puede causar amnesia anterógrada. La amnesia, si es prolongada, puede presentar problemas en los pacientes ambulatorios que esperan el alta médica tras la intervención. Después de recibir remimazolam, los pacientes serán evaluados y recibirán el alta médica en el hospital o sala de consulta por parte de su médico, únicamente tras recibir el asesoramiento y el apoyo adecuados.

Insuficiencia hepática

Los efectos clínicos pueden ser más pronunciados y durar más tiempo en pacientes con insuficiencia hepática grave, debido a su menor capacidad de aclaramiento (ver sección 5.2). Cabe prestar especial atención a los puntos temporales en que se ajustan las dosis (ver sección 4.2). Estos pacientes pueden ser más susceptibles a sufrir una depresión respiratoria (ver sección 4.8).

Miastenia grave

Es necesario prestar especial atención al administrar remimazolam a pacientes con miastenia grave (ver sección 4.3).

Abuso y dependencia física de fármacos

Remimazolam tiene potencial de abuso y dependencia. Este potencial se debe considerar cuando, al prescribir o administrar remimazolam, existan dudas acerca de un mayor riesgo de uso indebido o abuso.

Excipientes

Dextrano

Este medicamento contiene 79,13 mg de dextrano 40 para preparaciones inyectables en cada vial. Los dextranos pueden causar reacciones anafilácticas/anafilactoides en algunos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Remimazolam es metabolizado por la CES, tipo 1A. No se han realizado estudios *in vivo* sobre la interacción farmacológica. Los datos *in vitro* se resumen en la sección 5.2.

Interacciones farmacodinámicas

Mayor sedación con depresores del SNC y opioides

Es probable que la administración concomitante de remimazolam con opioides y depresores del SNC, incluido el alcohol, produzca una mayor sedación y depresión cardiorrespiratoria. Entre estos medicamentos se incluyen derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos substitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas (utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos), barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepressivos sedantes, antihistamínicos H1 no recientes y antihipertensores de acción central.

El uso concomitante de remimazolam y opioides puede producir una profunda sedación y depresión respiratoria. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de depresión respiratoria y profundidad de la sedación (ver secciones 4.2 y 4.4).

Debe evitarse la ingesta de alcohol 24 horas antes de la administración de remimazolam, ya que puede aumentar significativamente el efecto sedante de remimazolam (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos, o estos son limitados (menos de 300 embarazos), sobre el uso de remimazolam en mujeres embarazadas.

Las estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Byfavo durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si remimazolam y su principal metabolito (CNS7054) se excretan en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de remimazolam y CNS7054 en la leche (para más información, ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Por lo tanto, debe evitarse la administración de remimazolam en madres lactantes. Si existe la necesidad de administrar remimazolam, se recomienda interrumpir la lactancia durante 24 horas tras la administración.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos a los efectos de remimazolam en la fertilidad. En estudios en animales no se observó ningún efecto en el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con remimazolam (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de remimazolam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Antes de recibir remimazolam, se debe advertir al paciente que no conduzca un vehículo ni utilice máquinas hasta que se haya recuperado completamente. El médico debe decidir cuándo el paciente puede irse a casa o retomar la actividad normal, tomando los datos de recuperación de los ensayos clínicos pivotaes como base para tomar su decisión (ver sección 5.1). Se recomienda ofrecer asesoramiento y apoyo al paciente cuando este regrese a casa tras recibir el alta médica (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes a los que se administra remimazolam por vía intravenosa son hipotensión (37,2 %), depresión respiratoria (13,1 %) y bradicardia (6,8 %). Deben tomarse precauciones de seguridad para controlar la aparición de estas reacciones adversas en la práctica clínica (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a remimazolam intravenoso que se han observado en ensayos clínicos comparativos sobre sedación de procedimiento y en el marco poscomercialización se presentan en la tabla 2 según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Los grupos de frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

| | |
|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes | Dolor de cabeza Mareos Somnolencia |
| Trastornos cardíacos Frecuentes | Bradicardia ^{1*} |
| Trastornos vasculares Muy frecuentes | Hipotensión ^{2*} |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes Poco frecuentes | Depresión respiratoria ^{3*} Hipo |
| Trastornos gastrointestinales Frecuentes Frecuentes | Náuseas Vómitos |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Poco frecuentes Poco frecuentes | Escalofríos Sensación de frío |

¹ La bradicardia incluye los siguientes acontecimientos identificados: bradicardia, bradicardia sinusal y reducción de la frecuencia cardíaca.

² La hipotensión incluye los siguientes acontecimientos identificados: hipotensión, hipotensión diastólica, reducción de la tensión arterial, reducción de la tensión arterial sistólica y reducción de la tensión arterial diastólica.

³ La depresión respiratoria incluye los siguientes acontecimientos identificados: hipoxia, disminución de la frecuencia respiratoria, acidosis respiratoria, bradipnea, disnea, reducción de la saturación de oxígeno, ruidos respiratorios anormales, hipopnea, depresión respiratoria e insuficiencia respiratoria.

* Ver sección «Descripción de algunas reacciones adversas».

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas de hipotensión, depresión respiratoria y bradicardia constituyen conceptos médicos que incluyen un grupo de acontecimientos (ver las notas 1-3 debajo de la tabla 2). La incidencia de las reacciones notificadas en al menos 1 % de los pacientes que recibieron remimazolam se presentan en la tabla 3 clasificadas por el nivel de gravedad:

Tabla 3: Algunas reacciones adversas

| Reacción adversa Término de acontecimiento notificado | Leve | Moderado | Grave |
|---|--------|----------|-------|
| Bradicardia | | | |
| Bradicardia | 6,0 % | 0,1 % | 0,4 % |
| Hipotensión | | | |
| Hipotensión | 30,1 % | 1,1 % | 0,1 % |
| Hipotensión diastólica | 8,7 % | 0 | 0 |
| Depresión respiratoria | | | |
| Hipoxia | 8,0 % | 0,9 % | 0,3 % |
| Disminución de la frecuencia respiratoria | 1,5 % | 0,4 % | 0 |

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada o pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS

En ensayos comparativos de sedación de procedimiento, los pacientes de ≥ 65 años de edad presentaron una mayor frecuencia de acontecimientos agrupados bajo los términos de hipotensión (47,0 % frente al 33,3 %) y depresión respiratoria (22,8 % frente al 9,0 %) con respecto a los pacientes menores de 65 años de edad. Los pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS también mostraron mayores frecuencias de hipotensión (43,6 % frente al 35,6 %) y depresión respiratoria (17,6 % frente al 11,8 %) con respecto a los pacientes con un grado I-II en la clasificación ASA-PS. Los factores de edad más avanzada y mayor grado en la clasificación ASA-PS no se asociaron con una mayor frecuencia de bradicardia. Ver también las secciones 4.2 y 4.4.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se notificó depresión respiratoria (hipoxia/reducción de la saturación de oxígeno) en 2 de cada 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y en 1 de cada 3 pacientes con insuficiencia hepática grave que participaron en un ensayo específico para evaluar remimazolam en relación con la insuficiencia hepática. Ver también la sección 4.2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se prevé que los síntomas de la sobredosis de remimazolam sean una extensión de sus acciones farmacológicas y que puedan presentar uno o varios de los siguientes signos y síntomas: mareos, confusión mental, somnolencia, visión borrosa o nistagmo, agitación, debilidad, hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria y coma.

Tratamiento de la sobredosis

Es necesario monitorizar las constantes vitales del paciente y aplicar medidas de apoyo si lo indicase el estado clínico del paciente, incluidas la estabilización de las vías respiratorias, la procuración de una ventilación adecuada y el establecimiento de un acceso intravenoso adecuado. En particular, los pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o los efectos en el sistema nervioso central.

Flumazenil, un antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos, está indicado para la neutralización completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y se puede utilizar en situaciones en las que exista certeza o sospecha de sobredosis con remimazolam.

Flumazenil se usa como adyuvante —no como sustitutivo— para tratar adecuadamente la sobredosis de benzodiazepinas. Flumazenil neutralizará únicamente los efectos inducidos por las benzodiazepinas, pero no los efectos de otros medicamentos concomitantes, como los de los opioides. Los pacientes tratados con flumazenil deben ser monitorizados para detectar reeducción, depresión respiratoria y otros efectos residuales de las benzodiazepinas durante un período suficiente de tiempo tras el tratamiento. No obstante, la semivida de eliminación de flumazenil es aproximadamente la misma que la de remimazolam, por lo que el riesgo de reeducción tras la administración de flumazenil es bajo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psiclépticos, hipnóticos y sedantes, código ATC: N05CD14.

Mecanismo de acción

Remimazolam es un sedante de benzodiazepina de acción ultrarrápida. Los efectos de remimazolam en el sistema nervioso central dependen de la dosis administrada por vía intravenosa y de la presencia o ausencia de otros medicamentos. Remimazolam se une a los sitios de las benzodiazepinas de los receptores del ácido gamma-aminobutírico de tipo A [GABA_A] de alta afinidad, mientras que su metabolito del ácido carboxílico (CNS 7054) tiene una afinidad aproximadamente 300 veces menor para estos receptores. Remimazolam no muestra una selectividad clara entre los subtipos del receptor GABA_A.

Efectos farmacodinámicos

El principal efecto farmacodinámico de remimazolam es la sedación.

Se observa que la sedación se inicia con una dosis de 0,05 a 0,075 mg/kg en un solo bolo en adultos jóvenes sanos y se produce entre 1 y 2 minutos tras la administración de la dosis. La inducción de una sedación de leve a moderada está asociada a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 0,2 µg/ml. Se observa pérdida de la consciencia en dosis de 0,1 mg/kg (pacientes de edad avanzada) o 0,2 mg/kg (adultos jóvenes sanos) y está asociada a concentraciones plasmáticas de cerca de 0,65 µg/ml. La profundidad, la duración y la recuperación de la sedación dependen de la dosis. El intervalo de tiempo para alcanzar un nivel total de alerta fue de 10 minutos para 0,075 mg/kg de remimazolam.

Remimazolam puede causar amnesia anterógrada tras la administración, lo que impide a los pacientes recordar los acontecimientos ocurridos durante el procedimiento. Los datos del cuestionario de Brice obtenidos de 743 pacientes tratados con remimazolam, evaluados 10 minutos después de que el paciente alcanzase un nivel total de alerta y un día después del procedimiento, revelan que el 76 % de los pacientes no recordaban el procedimiento.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de remimazolam se basó en dos estudios pivotaes, CNS7056-006 y CNS7056-008, realizados con pacientes adultos (de 18 a 95 años de edad) con un grado I-III en la clasificación ASA-PS para los que estaba programada una colonoscopia o una broncoscopia, respectivamente. En la base de datos de seguridad de remimazolam se incluyó además un ensayo específico de seguridad y eficacia en pacientes con un grado III/IV en la clasificación ASA-PS (CNS7056-015).

Los estudios CNS7056-006 y CNS7056-008 son dos ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo y con control activo en pacientes adultos que se sometieron a una colonoscopia y broncoscopia, respectivamente. Todos los pacientes recibieron fentanilo para la analgesia antes y durante el procedimiento (50 o 75 µg o una dosis reducida para los pacientes de edad avanzada o debilitados y, según fuera necesario, dosis complementarias de 25 µg que debían administrarse al menos cada 5 minutos, sin superar una dosis de 200 µg). Se aleatorizó a los pacientes para recibir remimazolam, midazolam administrado conforme a la posología aprobada por los EE. UU. a escala nacional o placebo con midazolam de rescate administrado según el criterio del investigador. Los grupos de remimazolam y de placebo eran de doble ciego, mientras que el grupo de midazolam era de diseño abierto debido a la distinta pauta posológica de midazolam. Tras el tratamiento previo con fentanilo para garantizar la analgesia, los pacientes recibieron una dosis inicial de 5,0 mg (2 ml) de remimazolam o un placebo equivalente durante 1 minuto o 1,75 mg de midazolam durante 2 minutos (o 1,0 mg de midazolam para pacientes de ≥ 60 años de edad, debilitados o con enfermedad crónica). Para los grupos de remimazolam y de placebo, se permitieron dosis complementarias de 2,5 mg (1 ml), administradas al menos cada 2 minutos, hasta alcanzar el nivel de sedación adecuado y mantener la sedación. Para el grupo de midazolam, se permitieron dosis complementarias de 1,0 mg durante 2 minutos administradas cada 2 minutos (o 0,5 mg para pacientes de ≥ 60 años de edad, debilitados o con enfermedad crónica) para alcanzar y mantener el nivel de sedación adecuado.

El número de dosis adicionales y las dosis acumuladas de remimazolam, midazolam de rescate y fentanilo administradas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Número de dosis adicionales y dosis acumuladas de remimazolam, midazolam de rescate y fentanilo en ensayos clínicos de fase 3 con remimazolam intravenoso (grupo de seguridad)

| Parámetro (media ± desviación estándar) | CNS7056-006 | | | CNS7056-008 | | |
|---|--------------------------|------------------------|---|--------------------------|-----------------------|---|
| | Remimazolam (n = 296) | Midazolam (n = 102) | Placebo (midazolam de rescate) (n = 60) | Remimazolam (n = 303) | Midazolam (n = 69) | Placebo (midazolam de rescate) (n = 59) |
| Número de dosis adicionales del fármaco del estudio | 2,2 ± 1,6 | 3,0 ± 1,1 | 5,1 ± 0,5 | 2,6 ± 2,0 | 2,8 ± 1,6 | 4,1 ± 0,8 |
| Dosis acumuladas del fármaco del estudio [mg] | 10,5 ± 4,0 | 3,9 ± 1,4 | 0 | 11,5 ± 5,1 | 3,2 ± 1,5 | 0 |
| Dosis acumuladas de midazolam de rescate [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 |
| Dosis acumuladas 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 |

El grupo de seguridad está compuesto por todos los pacientes aleatorizados que reciben cualquier cantidad del fármaco del estudio.

Como variable primaria, el éxito del procedimiento se definió como el cumplimiento de todos los aspectos siguientes:

- Realización del procedimiento de colonoscopia o broncoscopia;
- Sin necesidad de sedante de rescate;
- Sin necesidad de más de 5 dosis del medicamento del estudio en un período de 15 minutos (para midazolam: sin necesidad de más de 3 dosis en un período de 12 minutos).

Se observaron tasas de éxito más elevadas estadísticamente significativas para la diferencia entre remimazolam y el placebo ($p < 0,0001$; tabla 5 y tabla 6). Las comparaciones entre remimazolam y midazolam son descriptivas y no se realizó ninguna prueba significativa. En el ensayo específico de seguridad y eficacia en pacientes con un grado III/IV en la clasificación ASAPS, CNS7056-015, se observaron resultados similares, la tasa de éxito del procedimiento fue de 27/32 (84,4 %) para remimazolam y 0 % para el placebo.

Tabla 5: Tasas de éxito del procedimiento en ensayos clínicos de fase III con remimazolam intravenoso para una duración del procedimiento de < 30 minutos (grupo por intención de tratar)

| Ensayo | CNS7056-006 | | | CNS7056-008 | | |
|--|--------------------------|------------------------|--|--------------------------|-----------------------|--|
| | Remimazolam (n = 297) | Midazolam (n = 100) | Placebo (midazolam de rescate) (n = 58) | Remimazolam (n = 280) | Midazolam (n = 69) | Placebo (midazolam de rescate) (n = 58) |
| Éxito del procedimiento [n (%)] | 272 (91,6 %) | 26 (26,0 %) | 1 (1,7 %) | 232 (82,9 %) | 22 (31,9 %) | 2 (3,5 %) |
| Ineficacia del procedimiento [n (%)] | 25 (8,4 %) | 74 (74,0 %) | 57 (98,3 %) | 48 (17,1 %) | 47 (68,1 %) | 56 (96,6 %) |
| Sedante de rescate recibido [n] | 9 | 63 | 55 | 38 | 37 | 53 |
| Demasiadas dosis dentro del período de tiempo [n] | 17 | 55 | 42 | 10 | 10 | 10 |
| Procedimiento no completado [n] | 7 | 2 | 1 | 9 | 5 | 3 |

En el grupo de análisis por intención de tratar se incluyen todos los pacientes que fueron aleatorizados.

Tabla 6: Tasas de éxito del procedimiento en ensayos clínicos de fase III con remimazolam intravenoso para una duración del procedimiento de ≥ 30 minutos (grupo por intención de tratar)

| Ensayo | CNS7056-006 | | | CNS7056-008 | | |
|--|------------------------|----------------------|---|-------------------------|----------------------|---|
| | Remimazolam (n = 1) | Midazolam (n = 3) | Placebo (midazolam de rescate) (n = 2) | Remimazolam (n = 30) | Midazolam (n = 4) | Placebo (midazolam de rescate) (n = 5) |
| Éxito del procedimiento [n (%)] | 0 | 0 | 0 | 18 (60,0 %) | 2 (50,0 %) | 1 (20,0 %) |
| Ineficacia del procedimiento [n (%)] | 1 (100 %) | 3 (100,0 %) | 2 (100 %) | 12 (40,0 %) | 2 (50,0 %) | 4 (80,0 %) |
| Sedante de rescate recibido [n] | 1 | 3 | 2 | 11 | 2 | 4 |
| Demasiadas dosis dentro del período de tiempo [n] | 1 | 1 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| Procedimiento no completado [n] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

En el grupo de análisis por intención de tratar se incluyen todos los pacientes que fueron aleatorizados.

El perfil de inicio de la actividad y recuperación de remimazolam se caracterizó por una variable secundaria basada en el tiempo transcurrido hasta el acontecimiento en los dos ensayos de fase III:

CNS7056-006 y CNS7056-008. El tiempo hasta el inicio del procedimiento fue más breve ($p < 0,01$) en el grupo de remimazolam en comparación con el grupo de placebo (midazolam de rescate) (tabla 7). El tiempo hasta la recuperación se presenta en función de la duración del procedimiento (tablas 8 y 9).

Tabla 7: Tiempo hasta el inicio del procedimiento en los ensayos clínicos de fase III con remimazolam intravenoso (grupo por intención de tratar)

| Ensayo | CNS7056-006 | | | CNS7056-008 | | |
|--|---------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------|
| | Remimazolam | Midazolam | Placebo (midazolam de rescate) | Remimazolam | Midazolam | Placebo (midazolam de rescate) |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 296 | 102 | 60 | 300 | 68 | 60 |
| Mediana (IC del 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 |

En el grupo de análisis por intención de tratar se incluyen todos los pacientes que fueron aleatorizados.

Tabla 8: Tiempo hasta la recuperación en los ensayos clínicos de fase III con remimazolam intravenoso para una duración del procedimiento de < 30 minutos (grupo por intención de tratar)

| Ensayo | CNS7056-006 | | | CNS7056-008 | | |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| Grupo de tratamiento | Remimazolam | Midazolam | Placebo (midazolam de rescate) | Remimazolam | Midazolam | Placebo (midazolam de rescate) |
| Tiempo hasta alcanzar un nivel total de alerta ¹ desde la última dosis (minutos) | | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 284 | 97 | 57 | 268 | 63 | 54 |
| Mediana (IC del 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 |
| Tiempo hasta estar preparado para el alta médica ² desde la última dosis (minutos) | | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 294 | 98 | 58 | 260 | 62 | 53 |
| Mediana (IC del 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 |
| Tiempo hasta volver a la normalidad ³ desde la última dosis (minutos) | | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 292 | 95 | 54 | 230 | 56 | 46 |
| Mediana (IC del 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 |

Nota¹: el nivel total de alerta se define como la primera vez que se obtienen tres mediciones consecutivas según la escala MOAA/S (evaluación de alerta-sedación modificada del observador) de cinco después del tiempo de inicio de la última dosis del fármaco del estudio o de rescate.

Nota²: el intervalo de tiempo hasta estar preparado para el alta médica se determinó mediante una prueba de marcha.

Nota³: la fecha y la hora de «volver a la normalidad» desde la perspectiva subjetiva del paciente se registró a través de una llamada telefónica realizada por la enfermera del estudio el día 4 (+3/-1 días) tras el procedimiento.

En el grupo de análisis por intención de tratar se incluyen todos los pacientes que fueron aleatorizados.

Tabla 9: Tiempo de recuperación en los ensayos clínicos de fase III con remimazolam intravenoso para una duración del procedimiento de ≥ 30 minutos (grupo por intención de tratar)

| Ensayo | CNS7056-006 | | | CNS7056-008 | | |
|---|---------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------|
| Grupo de tratamiento | Remimazolam | Midazolam | Placebo (midazolam de rescate) | Remimazolam | Midazolam | Placebo (midazolam de rescate) |
| Tiempo hasta alcanzar un nivel total de alerta ¹ desde la última dosis (minutos) | | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 1 | 3 | 2 | 30 | 4 | 5 |
| Mediana (IC del 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 |
| Tiempo hasta estar preparado para el alta médica ² desde la última dosis (minutos) | | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 1 | 3 | 2 | 29 | 4 | 5 |
| Mediana (IC del 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 |
| Tiempo hasta volver a la normalidad ³ desde la última dosis (minutos) | | | | | | |
| Número de pacientes incluidos en el análisis | 1 | 3 | 2 | 19 | 4 | 3 |
| Mediana (IC del 95 %) | 3,3 (N/A) | 8,1 (7,0; 14,4) | 5,2 (4,6; 5,8) | 16,7 (4,7; 21,0) | 2,7 (0,9; 5,1) | 9,1 (3,6; 37,0) |
| Mín., máx. | 3, 3 | 7, 14 | 5, 6 | 3, 38 | 1, 5 | 4, 37 |

Nota¹: el nivel total de alerta se define como la primera vez que se obtienen tres mediciones consecutivas según la escala MOAA/S (evaluación de alerta-sedación modificada del observador) de cinco después del tiempo de inicio de la última dosis del fármaco del estudio o de rescate.

Nota²: el intervalo de tiempo hasta estar preparado para el alta médica se determinó mediante una prueba de marcha.

Nota³: la fecha y la hora de «volver a la normalidad» desde la perspectiva subjetiva del paciente se registró a través de una llamada telefónica realizada por la enfermera del estudio el día 4 (+3/-1 días) tras el procedimiento.

En el grupo de análisis por intención de tratar se incluyen todos los pacientes que fueron aleatorizados.

N/A = no aplicable

Seguridad clínica

En procedimientos de menos de 30 minutos, la incidencia de los acontecimientos adversos derivados del tratamiento fue del 80,9 %, 90,8 % y 82,3 % en el grupo de remimazolam, midazolam y placebo, respectivamente. En procedimientos de 30 minutos o más, la incidencia de los acontecimientos adversos derivados del tratamiento fue del 87,1 % en el grupo de remimazolam y del 100 % tanto en el grupo de midazolam como en el del placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Byfavo en uno o más grupos de población pediátrica en la sedación (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Remimazolam se administra por vía intravenosa.

Distribución

Remimazolam tiene una semivida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de 0,5 a 2 min. Su volumen de distribución (V_z) es de 0,9 l/kg. Remimazolam y su principal metabolito (CNS7054) muestran una unión moderada (~ 90 %) a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina.

Biotransformación

Remimazolam es un fármaco con enlaces tipo éster que se convierte rápidamente en el metabolito del ácido carboxílico (CNS7054), inactivo desde el punto de vista farmacológico, por la CES1 que está presente principalmente en el hígado.

La principal vía de metabolismo de remimazolam es mediante la conversión a CNS7054 que, a continuación, se metaboliza en menor medida por hidroxilación y glucuronidación. La conversión a CNS7054 está mediada por las carboxilesterasas hepáticas (principalmente de tipo 1A), sin que las enzimas del citocromo P450 tengan una contribución significativa.

Los estudios *in vitro* no han demostrado que remimazolam ni su metabolito CNS7054 inhiban las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C8. No se produce una inducción de las principales isoenzimas P450 inducibles (1A2, 2B6 y 3A4) en el hombre. Los estudios *in vitro* no han mostrado una influencia clínicamente significativa de los sustratos y los inhibidores de la CES en el metabolismo de remimazolam. Remimazolam no fue un sustrato relevante de un panel de transportadores de fármacos en humanos (OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MDR1 [= glucoproteína P]). Lo mismo ocurre con el metabolito CNS7054, analizado para el transportador MRP2-4. En cambio, se detectó que CNS7054 era un sustrato de MDR1 y BCRP. Se observó una inhibición nula o no significativa de los transportadores de fármacos en humanos (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP o MDR1) con remimazolam o CNS7054.

Eliminación

Remimazolam tiene una semivida de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de 7 a 11 minutos. El aclaramiento es elevado (68 ± 12 l/h) y no está relacionado con el peso corporal. En pacientes sanos al menos el 80 % de la dosis de remimazolam se excreta en la orina, como CNS7054, en un período de 24 horas. Únicamente se detectan en la orina trazas (< 0,1 %) de remimazolam inalterado.

Linealidad

La dosis de remimazolam frente a la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de remimazolam y la exposición total ($AUC_{0-\infty}$) sugirieron una relación proporcional a la dosis en voluntarios humanos en el intervalo de dosis de 0,01-0,5 mg/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha detectado que la edad tenga un efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas de remimazolam administrado para la sedación de procedimiento (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de remimazolam no se vio alterada en pacientes con nefropatías de leves a terminales que no requirieron diálisis (incluidos los pacientes con una TFG < 15 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Una insuficiencia grave de la función hepática dio lugar a un menor aclaramiento y, como consecuencia, una recuperación larga de la sedación (ver secciones 4.2 y 4.8).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se observó la siguiente reacción adversa en los estudios clínicos, pero sí en animales a los que se administró mediante perfusión una solución preparada con una concentración similar a la empleada en la práctica clínica:

Las lesiones primarias debido a la irritación mecánica de la pared vascular durante el procedimiento de punción pueden empeorar si se administran concentraciones de remimazolam superiores a 1-2 mg/ml (perfusión) o superiores a 5 mg/ml durante la administración del bolo.

Reproducción y desarrollo

Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados con la dosis máxima tolerada revelaron que no hay influencia en la fertilidad masculina o femenina ni en los parámetros de la función reproductiva. En los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos, incluso con las dosis más altas (que revelaron toxicidad materna), únicamente se observaron efectos embriotóxicos marginales (disminución del peso fetal y ligero aumento de las incidencias de resorciones tempranas y totales). Remimazolam y su principal metabolito se excretan en la leche materna de ratas y conejos. Se detectó el principal metabolito inactivo CNS7054 en el plasma de grupos de conejos lactantes, aunque se desconoce si remimazolam se transfiere a través de la leche a las crías lactantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dextrano 40 para preparaciones inyectables

Lactosa monohidrato

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Las incompatibilidades entre Byfavo y las soluciones administradas de forma conjunta pueden dar lugar a precipitación/turbidez, que pueden causar oclusión del lugar de acceso vascular. Byfavo es incompatible con la solución Ringer Lactato (también conocida como solución de lactato sódico compuesta o solución de Hartmann), la solución Ringer Acetato y la solución Ringer Bicarbonato para perfusión y otras soluciones alcalinas, dada la solubilidad del producto a pH de 4 o superiores.

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni administrarse de forma conjunta a través de la misma vía de perfusión, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Viales sin abrir

4 años

Estabilidad en uso tras la reconstitución

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo 1 con tapón de goma (bromobutilo) y precinto (aluminio) con cápsula de cierre de tipo «extraíble» de polipropileno azul.

Tamaño del envase: envase de 10 viales

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso

Byfavo se debe reconstituir en condiciones asépticas antes de su administración.

Byfavo se debe reconstituir añadiendo 8,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %). La solución reconstituida es transparente, de incolora a amarillo pálido y prácticamente exenta de partículas sólidas visibles, y contiene 2,5 mg/ml de remimazolam. La solución se debe desechar si se observan partículas sólidas visibles o cambios de color. Byfavo es para un solo uso. Una vez abierto, el contenido del vial debe utilizarse normalmente de forma inmediata (ver sección 6.3). Para consultar las instrucciones sobre la administración, ver sección 4.2.

Administración con otros líquidos

Cuando Byfavo se reconstituye en cloruro de sodio (0,9 %), se ha observado compatibilidad con:
perfusión intravenosa de glucosa 5 % p/v;
solución para perfusión de glucosa 20 % p/v;
solución para perfusión de cloruro de sodio 0,45 % p/v y glucosa 5 % p/v;
perfusión intravenosa de cloruro de sodio 0,9 % p/v;
solución de Ringer (cloruro de sodio 8,6 g/l, cloruro de potasio 0,3 g/L, cloruro de calcio dihidrato 0,33 g/L).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania
Tel.: +800 4453 4453
Correo electrónico: info@paion.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1505/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/marzo/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byfavo 50 mg polvo para concentrado para solución inyectable/para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene besilato de remimazolam equivalente a 50 mg de remimazolam.

Tras la reconstitución, cada mililitro de concentrado contiene 5 mg de remimazolam. La dilución es necesaria para obtener la concentración final de 1–2 mg/ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 198 mg de dextrano 40 para preparaciones inyectables

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución inyectable/para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Remimazolam 50 mg está indicado en adultos para la inducción y el mantenimiento intravenosos de la anestesia general.

4.2 Posología y forma de administración

Remimazolam solo debe ser administrado en hospitales o en unidades de tratamiento de día debidamente equipadas por médicos con formación en anestesia.

La función circulatoria y respiratoria deben monitorizarse continuamente (p. ej., electrocardiograma [ECG], oximetría de pulso) y los medios para el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, la ventilación artificial y otros tipos de reanimación deben estar disponibles inmediatamente en todo momento (ver sección 4.4).

Posología

La dosis de Byfavo deberá individualizarse en función de la respuesta del paciente y de la premedicación utilizada.

Normalmente se administran analgésicos opioides complementarios en combinación con Byfavo.

Inducción de la anestesia

La velocidad de la perfusión de remimazolam debe establecerse en 6 mg/min y medirse frente a la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia y, en los casos en que sea necesario, podría ajustarse al alza hasta un máximo de 12 mg/min.

La mayoría de los pacientes probablemente necesiten 10–40 mg de Byfavo.

Mantenimiento de la anestesia

La anestesia se mantiene administrando remimazolam mediante perfusión continua.

La dosis inicial recomendada para el mantenimiento de la anestesia es de 1 mg/min de remimazolam con un intervalo de 0,1–2,5 mg/min según el criterio clínico para mantener una anestesia satisfactoria.

Para el mantenimiento de la anestesia, durante la perfusión continua, pueden administrarse bolos adicionales de 6 mg a lo largo de un minuto en función de los requisitos clínicos. Pueden administrarse un máximo de tres (3) bolos con al menos de 5 min de diferencia en el plazo de 60 min.

Hacia el final de la cirugía (p. ej., 15 min antes del final), la dosis de remimazolam puede reducirse para facilitar una recuperación más rápida de los efectos anestésicos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, pacientes con un grado III-IV en la clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA-PS) y pacientes con peso corporal de < 50 kg

Los pacientes de edad avanzada y pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS pueden ser más sensibles a los efectos de los anestésicos. Antes de administrar remimazolam, es preciso realizar una evaluación minuciosa del estado general de salud de los pacientes de ≥ 65 años de edad o con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS, especialmente si tienen poco peso corporal (< 50 kg), sobre todo al decidir el ajuste personalizado de la dosis para estos pacientes (ver sección 4.4). Deberá considerarse una dosis inicial en el intervalo más bajo.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en ningún grado de insuficiencia renal (incluidos los pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 15 ml/min).

Insuficiencia hepática

Puesto que la enzima metabólica (carboxilesterasa-1 [CES1]) de remimazolam se encuentra predominantemente en el hígado, el aclaramiento de remimazolam se ve afectado por las etapas más avanzadas de la insuficiencia hepática (ver sección 5.2). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de 5 y 6 en la clasificación de Child-Pugh) o moderada (puntuación de 7 a 9 en la clasificación de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de 10 a 15 en la clasificación de Child-Pugh; datos de solo 3 pacientes en ensayos clínicos), los efectos clínicos pueden ser más pronunciados y durar más tiempo que en pacientes sanos. No es necesario ajustar la dosis, pero se debe prestar especial atención a los puntos temporales en que se ajustan las dosis y es preciso ajustar minuciosamente la dosis de remimazolam para que tenga efecto en estos pacientes (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de remimazolam en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Otras poblaciones

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de remimazolam en pacientes sometidos a cirugía intracraneal y pacientes con trastornos cognitivos preexistentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

Remimazolam es para uso intravenoso. Remimazolam se debe reconstituir y diluir antes del uso con una solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, y de la administración con otros líquidos, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras benzodiazepinas [*sic*: benzodiazepinas] o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Miastenia grave inestable.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas cardiorrespiratorias

Se han notificado reacciones adversas cardiorrespiratorias con el uso de remimazolam, incluidas depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión. La administración de remimazolam puede estar asociada a un aumento transitorio de la frecuencia cardíaca (10-20 pulsaciones por minuto) que comienza a observarse a los 30 segundos de iniciar la administración de la dosis. Este aumento de la frecuencia cardíaca coincide con una reducción de la tensión arterial y puede producir confusión con la corrección del intervalo QT para la frecuencia cardíaca que implica una pequeña prolongación del intervalo QTcF en los primeros minutos tras la administración de la dosis.

Es preciso prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), los pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca o los pacientes con un estado general de salud deficiente (ver sección 4.2).

Uso concomitante de opioides

El uso concomitante de remimazolam y opioides puede producir una depresión respiratoria, el coma y la muerte. Se recomienda precaución con los pacientes que hacen un uso prolongado de los opioides. No debe darse por supuesto que estos efectos serán más leves (ver sección 4.5).

Uso concomitante de alcohol/depresores del sistema nervioso central (SNC)

Debe evitarse el uso concomitante de remimazolam con alcohol o depresores del SNC. Debe evitarse la ingesta de alcohol 24 horas antes de la administración de remimazolam. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de remimazolam, incluida posiblemente una depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Uso crónico de depresores del SNC

Los pacientes que reciben un tratamiento crónico con benzodiazepinas (por ejemplo, para el insomnio o los trastornos de ansiedad) pueden desarrollar tolerancia a los efectos sedantes/hipnóticos de remimazolam. Por lo tanto, es preciso administrar una dosis acumulada mayor de remimazolam para lograr el nivel de anestesia deseado. Puede observarse un efecto parecido con otros depresores del SNC. Se recomienda seguir la pauta de ajuste de dosis incluida en la sección 4.2 y aumentar la dosis según la respuesta del paciente, hasta alcanzar el nivel de anestesia deseado (ver sección 4.5).

Monitorización

Remimazolam solo debe ser administrado por profesionales sanitarios con formación en anestesia, en un espacio totalmente equipado para llevar a cabo la monitorización y la asistencia de la función respiratoria y cardiovascular. El personal que administre el fármaco debe tener formación adecuada en el reconocimiento y el control de las reacciones adversas previstas, incluida la reanimación respiratoria

y cardíaca (ver sección 4.2). El médico también debe conocer el tiempo que normalmente tardan los pacientes en recuperarse de los efectos de remimazolam y los opioides utilizados de forma concomitante en los ensayos clínicos (ver sección 5.1), aunque esto puede variar de un paciente a otro. Los pacientes serán estrechamente monitorizados hasta que el profesional sanitario juzgue que se han recuperado suficientemente.

Amnesia

Remimazolam puede causar amnesia anterógrada. La amnesia, si es prolongada, puede presentar problemas en los pacientes ambulatorios que esperan el alta médica tras la intervención. Después de recibir remimazolam, los pacientes serán evaluados y recibirán el alta médica en el hospital o sala de consulta por parte de su médico, únicamente tras recibir el asesoramiento y el apoyo adecuados.

Insuficiencia hepática

Los efectos clínicos pueden ser más pronunciados y durar más tiempo en pacientes con insuficiencia hepática grave, debido a su menor capacidad de aclaramiento (ver sección 5.2). Estos pacientes pueden ser más susceptibles a sufrir una depresión respiratoria (ver sección 4.8).

Miastenia grave

Es necesario prestar especial atención al administrar remimazolam a pacientes con miastenia grave (ver sección 4.3).

Abuso y dependencia física de fármacos

Remimazolam tiene potencial de abuso y dependencia. Este potencial se debe considerar cuando, al prescribir o administrar remimazolam, existan dudas acerca de un mayor riesgo de uso indebido o abuso.

Delirio

El delirio postoperatorio y los acontecimientos neuropsiquiátricos relacionados se dan a una tasa de incidencia observada que oscila entre el 4 y el 53,3 % en diversos estudios publicados con sedantes o anestésicos utilizados para cirugía o sedación profunda en cuidados intensivos. Los factores de riesgo incluyen, entre otros, la edad avanzada, los trastornos cognitivos preexistentes, la duración y profundidad de la anestesia o sedación, las dosis elevadas de benzodiazepinas de acción prolongada, trastornos metabólicos como la diabetes, los trastornos electrolíticos, la hipoxia, la hipercapnia, la hipotensión y las infecciones. Aunque no está claro si remimazolam puede causar o contribuir por sí solo al riesgo de delirio postoperatorio, debe usarse la dosis más baja eficaz. En caso de producirse delirio postoperatorio, además del tratamiento adecuado para el delirio en sí, deberán tratarse debidamente los factores de riesgo abordables. Los pacientes no deben recibir el alta antes de la recuperación completa de la cognición debido al posible riesgo de accidentes, por ejemplo.

Reacciones paradójicas

Se han observado reacciones paradójicas tales como agitación, movimientos involuntarios (que incluyen convulsiones tónico-clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y agresión con las benzodiazepinas. Estas reacciones tienen más probabilidades de producirse en pacientes de edad avanzada, con dosis altas y/o cuando la inyección se administra con rapidez.

Efecto prolongado del medicamento

Se ha observado efecto prolongado de remimazolam (sedación, orientación al tiempo) en algunos pacientes en el contexto postoperatorio tras el final de la administración de remimazolam. Este se dio con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad), en quienes presentaban ASA III-IV y en quienes recibieron remimazolam a velocidades elevadas durante la última hora de la anestesia (ver sección 4.8).

Excipientes

Este medicamento contiene 198 mg de dextrano 40 para preparaciones inyectables en cada vial de 50 mg.

Los dextranos pueden causar reacciones anafilácticas/anafilactoides en algunos pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Remimazolam es metabolizado por la CES, tipo 1A. No se han realizado estudios *in vivo* sobre la interacción farmacológica. Los datos *in vitro* se resumen en la sección 5.2.

Interacciones farmacodinámicas

Mayor sedación con depresores del SNC y opioides

Es probable que la administración concomitante de remimazolam con opioides y depresores del SNC, incluido el alcohol, produzca una mayor sedación y depresión cardiorrespiratoria. Entre estos medicamentos se incluyen derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos substitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas (utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos), barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepressivos sedantes, antihistamínicos H1 no recientes y antihipertensores de acción central.

El uso concomitante de remimazolam y opioides puede producir una profunda sedación y depresión respiratoria. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de depresión respiratoria y profundidad de la sedación/anestesia (ver secciones 4.2 y 4.4).

Debe evitarse la ingesta de alcohol 24 horas antes de la administración de remimazolam, ya que puede aumentar significativamente el efecto sedante de remimazolam (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos, o estos son limitados (menos de 300 embarazos), sobre el uso de remimazolam en mujeres embarazadas.

Las estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Byfavo durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si remimazolam y su principal metabolito (CNS7054) se excretan en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de remimazolam y CNS7054 en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Por lo tanto, debe evitarse la administración de remimazolam en madres lactantes. Si existe la necesidad de administrar remimazolam, se recomienda interrumpir la lactancia durante 24 horas tras detener la administración.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos a los efectos de remimazolam en la fertilidad. En estudios en animales no se observó ningún efecto en el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con remimazolam (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de remimazolam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Antes de recibir remimazolam, se debe advertir al paciente que no conduzca un vehículo ni utilice máquinas hasta que se haya recuperado completamente. El médico debe decidir cuándo el paciente puede irse a casa o retomar la actividad normal. Se recomienda ofrecer asesoramiento y apoyo al paciente cuando este regrese a casa tras recibir el alta médica (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes a los que se administra remimazolam por vía intravenosa para anestesia general son hipotensión (51 %), náuseas (22,1 %), vómitos (15,2 %) y bradicardia (12,8 %). Deben tomarse precauciones de seguridad para controlar la aparición de hipotensión y bradicardia en la práctica clínica (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a remimazolam intravenoso que se han observado en ensayos clínicos comparativos sobre anestesia general se presentan en la tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Los grupos de frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

| | |
|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida | Reacción anafiláctica |
| Trastornos psiquiátricos Frecuentes | Agitación |
| Trastornos del sistema nervioso Frecuentes | Dolor de cabeza Mareos |
| Trastornos cardíacos Muy frecuentes | Bradicardia ^{1*} |
| Trastornos vasculares Muy frecuentes | Hipotensión ^{2*} |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes Poco frecuentes | Depresión respiratoria ^{3*} Hipo |
| Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Muy frecuentes Poco frecuentes | Náuseas Vómitos Glosoptosis |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes | Escalofríos Efecto prolongado del fármaco ^{4*} Hipotermia |

¹ La bradicardia incluye los siguientes acontecimientos identificados: bradicardia, bradicardia sinusal y reducción de la frecuencia cardíaca.

² La hipotensión incluye los siguientes acontecimientos identificados: hipotensión, hipotensión de procedimiento, hipotensión posterior al procedimiento, reducción de la tensión arterial, reducción de la tensión arterial media, hipotensión ortostática e intolerancia ortostática.

³ La depresión respiratoria incluye los siguientes acontecimientos identificados: hipoxia, disminución de la frecuencia respiratoria, disnea, reducción de la saturación de oxígeno, hipopnea, depresión respiratoria y trastorno respiratorio.

⁴ El efecto prolongado del fármaco incluye los siguientes acontecimientos identificados: recuperación retardada de la anestesia, somnolencia y efecto terapéutico prolongado del medicamento.

* Ver la descripción de algunas reacciones adversas.

Descripción de algunas reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas de hipotensión, depresión respiratoria y bradicardia constituyen conceptos médicos que incluyen un grupo de acontecimientos (ver las notas 1-3 debajo de la tabla 1). La incidencia de las reacciones notificadas en al menos 1 % de los pacientes que recibieron remimazolam se presentan en la tabla 2 clasificadas por el nivel de gravedad:

Tabla 2: Algunas reacciones adversas

| Reacción adversa Término de acontecimiento notificado | Leve | Moderado | Grave |
|--|--------|----------|-------|
| Bradicardia | | | |
| Bradicardia | 6,1 % | 3,7 % | 0,3 % |
| Disminución de la frecuencia cardíaca | 1,2 % | 0,6 % | 0 % |
| Hipotensión | | | |
| Disminución de la tensión arterial | 18 % | 2,1 % | 0 % |
| Hipotensión | 14,8 % | 9,7 % | 0,6 % |
| Disminución de la tensión arterial media | 3 % | 0,1 % | 0 % |
| Hipotensión de procedimiento | 2,5 % | 0,6 % | 0 % |
| Depresión respiratoria | | | |
| Disminución de la frecuencia respiratoria | 3,7 % | 0,7 % | 0,3 % |
| Hipoxia | 3 % | 0,3 % | 0 % |

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada o pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS

Acontecimientos cardiorrespiratorios

En ensayos comparativos de anestesia general, los pacientes de ≥ 65 años de edad presentaron una mayor frecuencia de acontecimientos agrupados bajo los términos de hipotensión (64,2 % frente al 35,4 %) y depresión respiratoria (11,6 % frente al 5,8 %) y bradicardia (19 % frente al 4,5 %) con respecto a los pacientes menores de 65 años de edad. Los pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS también mostraron mayores frecuencias de hipotensión (70,2 % frente al 32,6 %) y depresión respiratoria (15,7 % frente al 2,4 %) y bradicardia (18,1 % frente al 6,9 %) con respecto a los pacientes con un grado I-II en la clasificación ASA-PS (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sedación prolongada

En ensayos comparativos de anestesia general, los pacientes de ≥ 65 años de edad presentaron una mayor frecuencia de acontecimientos agrupados bajo los términos de efecto prolongado del fármaco (11 % frente al 2,3 %) con respecto a los pacientes menores de 65 años de edad. Los pacientes con un grado III-IV en la clasificación ASA-PS también mostraron mayores frecuencias de efecto prolongado del fármaco (12,7 % frente al 1,2 %) con respecto a los pacientes con un grado I-II en la clasificación ASA-PS (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se notificó depresión respiratoria (hipoxia/reducción de la saturación de oxígeno) en 2 de cada 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y en 1 de cada 3 pacientes con insuficiencia hepática grave que participaron en un ensayo clínico específico para evaluar remimazolam en relación con la insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se prevé que los síntomas de la sobredosis de remimazolam sean una extensión de sus acciones farmacológicas y que puedan presentar uno o varios de los siguientes signos: hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria.

Tratamiento de la sobredosis

Es necesario monitorizar las constantes vitales del paciente y aplicar medidas de apoyo si lo indicase el estado clínico del paciente, incluidas la estabilización de las vías respiratorias, la procuración de una ventilación adecuada y el establecimiento de un acceso intravenoso adecuado. En particular, los pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o los efectos en el sistema nervioso central.

Flumazenil, un antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos, está indicado para la neutralización completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y se puede utilizar en situaciones en las que exista certeza o sospecha de sobredosis con remimazolam.

Flumazenil se usa como adyuvante —no como sustitutivo— para tratar adecuadamente la sobredosis de benzodiazepinas. Flumazenil neutralizará únicamente los efectos inducidos por las benzodiazepinas, pero no los efectos de otros medicamentos concomitantes, como los de los opioides.

Los pacientes tratados con flumazenil deben ser monitorizados para detectar reeducción, depresión respiratoria y otros efectos residuales de las benzodiazepinas durante un período suficiente de tiempo tras el tratamiento. No obstante, la semivida de eliminación de flumazenil es aproximadamente la misma que la de remimazolam, por lo que el riesgo de reeducción tras la administración de flumazenil es bajo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicodépticos, hipnóticos y sedantes, código ATC: N05CD14.

Mecanismo de acción

Remimazolam es un sedante/hipnótico de benzodiazepina de acción ultrarrápida. Los efectos de remimazolam en el sistema nervioso central dependen de la dosis administrada por vía intravenosa y de la presencia o ausencia de otros medicamentos. Remimazolam se une a los sitios de las benzodiazepinas de los receptores del ácido gamma-aminobutírico de tipo A [$GABA_A$] de alta afinidad, mientras que su metabolito del ácido carboxílico (CNS 7054) tiene una afinidad aproximadamente 300 veces menor para estos receptores. Remimazolam no muestra una selectividad clara entre los subtipos del receptor $GABA_A$.

Efectos farmacodinámicos

El principal efecto farmacodinámico de remimazolam es la sedación e hipnosis.

Se observa que la sedación se inicia con una dosis de 0,05 a 0,075 mg/kg en un solo bolo en adultos jóvenes sanos y se produce entre 1 y 2 minutos tras la administración de la dosis. La inducción de una sedación de leve a moderada está asociada a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 0,2 μ g/ml. Se observa pérdida de la consciencia en dosis de 0,1 mg/kg (pacientes de edad avanzada) o 0,2 mg/kg (adultos jóvenes sanos) y está asociada a concentraciones plasmáticas de cerca de 0,65 μ g/ml. Durante el mantenimiento de la anestesia, las concentraciones plasmáticas de remimazolam se sitúan normalmente en el intervalo de 1 μ g/ml cuando se administró conjuntamente remifentanilo. La profundidad, la duración y la recuperación de la sedación dependen de la dosis. El intervalo de tiempo para alcanzar un nivel total de alerta fue de 10 minutos para 0,075 mg/kg de remimazolam.

Remimazolam puede causar amnesia anterógrada tras la administración, lo que impide a los pacientes recordar los acontecimientos ocurridos durante el procedimiento.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de remimazolam se basó en dos estudios pivotaes, CNS7056-022 y ONO-2745-05, realizados con pacientes adultos (de 20 a 91 años de edad) con un grado I-IV en la clasificación ASA-PS que se sometieron a cirugías programadas mixtas. En la base de datos de remimazolam se incluyeron ensayos clínicos comparativos de cirugías cardíacas (CNS7056-010 y CNS7056-011).

ONO-2745-05: Se trató de un ensayo de fase IIb/III de grupos paralelos, multicéntrico y aleatorizado de remimazolam en comparación con propofol en pacientes quirúrgicos con un grado I o II en la clasificación ASA que se sometieron a anestesia general realizado en Japón. Remimazolam se administró a una dosis de 6 (n = 158) o 12 mg/kg/h (n = 156) mediante perfusión intravenosa continua hasta la pérdida de la consciencia. Tras la pérdida de la consciencia, se inició una perfusión intravenosa continua a una dosis de 1 mg/kg/h, después de lo cual la velocidad de perfusión se ajustó según lo necesario (dosis máxima permitida, 2 mg/kg/h) según la monitorización del estado general de los sujetos individuales hasta el final de la cirugía.

CNS7056-022: Se trató de un ensayo de confirmación europeo para establecer la eficacia no inferior y la estabilidad hemodinámica superior de remimazolam en comparación con propofol para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general durante la cirugía programada en pacientes con un grado III o IV en la clasificación ASA. Los pacientes fueron asignados al grupo de remimazolam (n = 270) o al de propofol (n = 95). Remimazolam se administró a una dosis de 6 mg/min durante 3 min, seguidos de 2,5 mg/min durante 7 min y 1,5 mg/min durante 10 min más. En adelante, la anestesia general se mantuvo con una velocidad de perfusión de 1 mg/min con ajustes de 0,7–2,5 mg/min según la monitorización del estado general de los sujetos individuales hasta el final de la cirugía.

Las variables primarias en los ensayos clínicos pivotaes se definieron como:

- Porcentaje de tiempo de mantenimiento de la anestesia general con el índice de Narcotrend (NCI) \leq 60 (CNS7056-022)
- Capacidad funcional como anestésico general evaluado por un compuesto de 3 variables: “despertar o memoria intraoperatorios”, “necesidad de sedación de rescate con otros sedantes” y “movimiento corporal” (ONO-2745-05).

El variable primario se alcanzó en los dos ensayos (ver tabla 3). Todas las dosis de remimazolam fueron no inferiores a propofol.

Tabla 3: Variables primarias de los ensayos clínicos pivotaes

| | CNS7056-022 | | ONO-2745-05 | | |
|--|-------------------|------|-------------------|--------------------|-------|
| | RMZ6 ¹ | PROP | RMZ6 ² | RMZ12 ³ | PROP |
| Capacidad como anestésico general | - | - | 100 % | 100 % | 100 % |
| Tiempo medio con índice Narcotrend \leq 60 | 95 % | 99 % | - | - | - |

Dosis de inducción 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) o 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

En el CNS7056-022, la estabilidad hemodinámica, evaluada en tanto que hipotensión absoluta o relativa y uso de vasopresores, fue una variable secundaria clave. Se evaluó durante el período previo al inicio de la cirugía y se resume en la tabla 4. Los pacientes tratados con remimazolam experimentaron menos acontecimientos de tensión arterial media (TAM) 1 min por debajo de 65 mmHg y menos acontecimientos de administración de vasopresores.

Tabla 4: Variables secundarios en el ensayo de fase III CNS7056-022

| Variable | Remimazolam N = 270 | Propofol N = 95 |
|--|---|---|
| <p>TAM < 65 mmHg</p> <p>TAM < 65 mmHg entre el inicio del PEI y 15 minutos después de la primera incisión cutánea durante 1 minuto, número de acontecimientos</p> <p>Media ± desviación estándar</p> <p>IC 95 %</p> <p>Mediana (mínimo, máximo)</p> <p>Diferencia de medias de cuadrados mínimos entre los tratamientos (IC 95 %)</p> | <p>6,62 ± 6,604</p> <p>(de 5,83 a 7,41)</p> <p>5 (2, 10)</p> | <p>8,55 ± 8,944</p> <p>(de 6,75 a 10,4)</p> <p>6 (3, 11)</p> |
| <p>Uso de norepinefrina</p> <p>Bolos de norepinefrina, perfusión o perfusión continua durante 2 minutos, número de acontecimientos</p> <p>Media ± desviación estándar (DE)</p> <p>IC 95 %</p> <p>Mediana (mínimo, máximo)</p> <p>Diferencia de medias de cuadrados mínimos entre los tratamientos (IC 95 %)</p> | <p>14,06 ± 13,540</p> <p>(de 12,4 a 15,7)</p> <p>12 (0, 63)</p> | <p>19,86 ± 14,560</p> <p>(de 16,9 a 22,8)</p> <p>21 (0, 66)</p> |
| <p>TAM < 65 mmHg Y/O uso de norepinefrina</p> <p>Número de acontecimientos</p> <p>Media ± desviación estándar (DE)</p> <p>IC 95 %</p> <p>Mediana (mínimo, máximo)</p> <p>Diferencia de medias de cuadrados mínimos entre los tratamientos (IC 95 %)</p> | <p>20,68 ± 16,444</p> <p>(de 18,7 a 22,6)</p> <p>21 (0, 68)</p> | <p>28,41 ± 17,468</p> <p>(de 24,9 a 31,9)</p> <p>30 (0, 75)</p> |

PEI = producto en investigación; TAM = tensión arterial media

El perfil de inicio de la actividad y recuperación de remimazolam se caracterizó por una variable secundaria basada en el tiempo transcurrido hasta el acontecimiento en los ensayos clínicos pivotaes. En cada ensayo, el tiempo hasta los variables de la recuperación fue ligeramente mayor en los grupos de remimazolam que en el grupo de propofol (tabla 5).

Tabla 5: Variables de la inducción y la recuperación en los ensayos clínicos de fase III

| Mediana del tiempo | CNS 7056-022 | | ONO-2745-05 | | |
|---|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----------|
| | RMZ ¹ | PROP ⁴ | RMZ6 ² | RMZ12 ³ | PROP |
| Variables de la inducción | | | | | |
| - Tiempo hasta la pérdida de consciencia | 2,5 min | 3 min | 100,5 s | 87,5 s | 80 s |
| Pacientes (n) | 268 | 95 | 150 | 150 | 75 |
| IC 95 % | 2,5 – 2,8 min | 3,0 – 3,2 min | N/A | N/A | N/A |
| Q1; Q3 | 2,0; 3,3 min | 2,5; 3,7 min | N/A | N/A | N/A |
| Mín.; máx. | N/A | N/A | 24; 165 s | 30; 170 s | 17; 280 s |
| Variables de la recuperación | | | | | |
| Tiempo desde el cese de administración del PEI [§] hasta | | | | | |
| - Extubación | 12 min | 11 min | 15.5 min | 18 min | 12 min |
| Pacientes (n) | 263 | 95 | 150 | 150 | 75 |
| IC 95 % | 11 – 13 min | 10 – 12 min | N/A | N/A | N/A |
| Q1; Q3 | 8; 18 min | 8; 15 min | N/A | N/A | N/A |
| Mín.; máx. | N/A | N/A | 3; 104 min | 2; 58 min | 3; 42 min |
| - Despertar [#] | 15 min | 12 min | 12 min | 12 min | 10 min |
| Pacientes (n) | 257 | 95 | 150 | 150 | 75 |
| IC 95 % | 13 – 17 min | 10 – 13 min | N/A | N/A | N/A |
| Q1; Q3 | 9; 26 min | 8; 16 min | N/A | N/A | N/A |
| Mín.; máx. | N/A | N/A | 1; 87 min | 0; 50 min | 0; 24 min |
| - Orientación ^{##} | 54 min | 30 min | 21 min | 21 min | 14 min |
| Pacientes (n) | 262 | 95 | 149 | 149 | 75 |
| IC 95 % | 47 – 61 min | 27 – 33 min | N/A | N/A | N/A |
| Q1; Q3 | 31; 88 min | 22; 48 min | N/A | N/A | N/A |
| Mín.; máx. | N/A | N/A | 3; 106 min | 2; 125 min | 4; 86 min |
| - Puntuación de Aldrete modificada ≥ 9 | 53 min | 37 min | | | |
| Pacientes (n) | 260 | 94 | | | |
| IC 95 % | 44 – 58 min | 28 – 45 min | N/A | N/A | N/A |
| Q1; Q3 | 30; 98 min | 21; 88 min | | | |
| Mín.; máx. | N/A | N/A | | | |
| - Alta del quirófano | | | 25 min | 25 min | 16 min |
| Pacientes (n) | | | 150 | 150 | 75 |
| IC 95 % | | | N/A | N/A | N/A |
| Q1; Q3 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Mín.; máx. | | | 4; 144 min | 5; 125 min | 5; 87 min |

Dosis de inducción de remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h o (3) 12 mg/kg/h, (4) dosis de propofol equipotente al remimazolam

ONO-2745-05: apertura de los ojos; CNS7056-022: respuesta a las órdenes verbales (MOAA/S \geq 4)

ONO-2745-05: decir la fecha de nacimiento; CNS7056-022: orientación al lugar, el tiempo, la situación y la persona

§ Producto en investigación

Seguridad clínica

La incidencia de los acontecimientos adversos derivados del tratamiento en los ensayos comparativos de propofol fue del 90,7 % en los grupos de dosis bajas de inducción de remimazolam, del 83,7 % en los grupos de dosis altas de inducción de remimazolam y del 92 % en los grupos de propofol. Concretamente, la incidencia de los acontecimientos adversos hemodinámicos fue inferior en los grupos de dosis de remimazolam que en los grupos de placebo (tabla 6).

Tabla 6: Número de pacientes con acontecimientos adversos de inestabilidad hemodinámica en los ensayos clínicos comparativos de propofol

| Número total de pacientes | remimazolam N = 671 | propofol N = 226 |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Número de pacientes con acontecimientos | | |
| Hipotensión n (n/N%) [IC 95 %] | 344 (51,3 %) [47,5-55,0] | 150 (66,4 %) [59,0-72,2] |
| Bradicardia n (n/N%) [IC 95 %] | 96 (14,3 %) [11,9-17,2] | 50 (22,1 %) [17,2-28,0] |

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Byfavo en uno o más grupos de población pediátrica en la anestesia general (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Remimazolam se administra por vía intravenosa.

Distribución

Remimazolam tiene una semivida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de 0,5 a 2 min. Su volumen de distribución (V_z) es de 0,9 l/kg. Remimazolam y su principal metabolito (CNS7054) muestran una unión moderada (~ 90 %) a las proteínas plasmáticas, sobre todo la albúmina.

Biotransformación

Remimazolam es un fármaco estérico que se convierte rápidamente en un metabolito ácido carboxílico sin actividad farmacológica (CNS7054) a través de la CES-1, situada principalmente en el hígado.

La principal vía de metabolismo de remimazolam es mediante la conversión a CNS7054 que, a continuación, se metaboliza en menor medida por hidroxilación y glucuronidación. La conversión a CNS7054 está mediada por las carboxilesterasas hepáticas (principalmente de tipo 1A), sin que las enzimas del citocromo P450 tengan una contribución significativa.

Los estudios *in vitro* no han demostrado que remimazolam ni su metabolito CNS7054 inhiban las isoenzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 y CYP2C8. No se produce una inducción de las principales isoenzimas P450 inducibles (1A2, 2B6 y 3A4) en el hombre. Los estudios *in vitro* no han mostrado una influencia clínicamente significativa de los sustratos y los inhibidores de la CES en el metabolismo de remimazolam. Remimazolam no fue un sustrato relevante de un panel de transportadores de fármacos en humanos (OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MDR1 [= glucoproteína P]). Lo mismo ocurre con el metabolito CNS7054, analizado para el transportador MRP2-4. En cambio, se detectó que CNS7054 era un sustrato de MDR1 y BCRP. Se observó una inhibición nula o no significativa de los transportadores de fármacos en humanos (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP o MDR1) con remimazolam o CNS7054.

Eliminación

Remimazolam tiene una semivida de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de 7 a 11 minutos. La semivida simulada sensible al contexto tras una perfusión de 4 h es de $6,6 \pm 2,4$ minutos. El aclaramiento es elevado (68 ± 12 l/h) y no está relacionado con el peso corporal. En pacientes sanos al menos el 80 % de la dosis de remimazolam se excreta en la orina, como CNS7054, en un período de 24 horas. Únicamente se detectan en la orina trazas ($< 0,1$ %) de remimazolam inalterado.

Linealidad

La dosis de remimazolam frente a la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de remimazolam y la exposición total ($AUC_{0-\infty}$) sugirieron una relación proporcional a la dosis en voluntarios humanos en el intervalo de dosis de 0,01-0,5 mg/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha detectado que la edad tenga un efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas de remimazolam (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de remimazolam no se vio alterada en pacientes con nefropatías de leves a terminales que no requirieron diálisis (incluidos los pacientes con una TFG < 15 ml/min) (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Una insuficiencia grave de la función hepática dio lugar a un menor aclaramiento y, como consecuencia, una recuperación larga de la sedación (ver secciones 4.2 y 4.8).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se observó la siguiente reacción adversa en los estudios clínicos, pero sí en animales a los que se administró mediante perfusión una solución preparada con una concentración similar a las empleadas en la práctica clínica: Las lesiones primarias debido a la irritación mecánica de la pared vascular durante el procedimiento de punción pueden empeorar si se administran concentraciones de remimazolam superiores a 1-2 mg/ml (perfusión) o superiores a 5 mg/ml durante la administración del bolo.

Reproducción y desarrollo

Los estudios de toxicidad para la reproducción realizados con la dosis máxima tolerada revelaron que no hay influencia en la fertilidad masculina o femenina ni en los parámetros de la función reproductiva. En los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos, incluso con las dosis más altas (que revelaron toxicidad materna), únicamente se observaron efectos embriotóxicos marginales (disminución del peso fetal y ligero aumento de las incidencias de resorciones tempranas y totales). Remimazolam y su principal metabolito se excretan en la leche materna de ratas, conejos y ovejas. Se detectó el principal metabolito inactivo CNS7054 en el plasma de grupos de conejos lactantes. En corderos lactantes, la administración oral de leche con remimazolam dio lugar a una biodisponibilidad insignificante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dextrano 40 para preparaciones inyectables
Lactosa monohidrato
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Las incompatibilidades entre Byfavo y las soluciones administradas de forma conjunta pueden dar lugar a precipitación/turbidez, que pueden causar oclusión del lugar de acceso vascular. Byfavo es incompatible con la solución Ringer lactato (también conocida como solución de lactato sódico compuesta o solución de Hartmann), la solución Ringer acetato y la solución Ringer bicarbonato para perfusión y otras soluciones alcalinas, dada la solubilidad del producto a pH de 4 o superiores.

Este medicamento no debe mezclarse con otros ni administrarse de forma conjunta a través de la misma vía de perfusión, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Viales sin abrir

4 años

Estabilidad en uso tras la reconstitución

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 24 horas a entre 20 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo 1 con tapón de goma (bromobutilo) y precinto (aluminio) con cápsula de cierre de tipo «extraíble» de polipropileno verde.

Tamaño del envase: envase de 10 viales

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Cada vial es para un solo uso.

La reconstitución y dilución del producto deben realizarse utilizando técnicas asépticas. Una vez abierto, el contenido del vial debe utilizarse de inmediato (sección 6.3).

Instrucciones de reconstitución

Byfavo se debe reconstituir añadiendo 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) y agitarse con cuidado hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Byfavo reconstituido será transparente y de incoloro a amarillo pálido. La solución se debe desechar si se observan partículas sólidas visibles o cambios de color.

Instrucciones de dilución

Para la administración, la solución reconstituida debe volverse a diluir. Debe extraerse del vial o los viales el volumen correcto de solución reconstituida de remimazolam, que se añadirá a una jeringa o bolsa de perfusión que contenga solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) a fin de lograr una concentración final de 1–2 mg/ml de remimazolam (tabla 7).

Tabla 7 Instrucciones de dilución

| Solución reconstituida | Concentración final 2 mg/ml | Concentración final 1 mg/ml |
|---|---|---|
| 5 mg/ml (50 mg reconstituidos con 10 ml) | Diluir 10 ml de solución reconstituida con 15 ml de solución para inyección de cloruro de sodio (0,9 %) | Diluir 10 ml de solución reconstituida con 40 ml de solución para inyección de cloruro de sodio (0,9 %) |

Para consultar las instrucciones sobre la administración, ver sección 4.2.

Administración con otros líquidos

Cuando Byfavo se reconstituye y diluye para uso en cloruro de sodio (0,9 %) como se ha descrito antes; se ha observado compatibilidad con:
perfusión intravenosa de glucosa 5 % p/v;
solución para perfusión de glucosa 20 % p/v;
solución para perfusión de cloruro de sodio 0,45 % p/v y glucosa 5 % p/v;
perfusión intravenosa de cloruro de sodio 0,9 % p/v;
solución de Ringer (cloruro de sodio 8,6 g/l, cloruro de potasio 0,3 g/L, cloruro de calcio dihidrato 0,33 g/L).

Este medicamento no debe mezclarse ni administrarse a través de la misma vía de perfusión con medicamentos distintos de los líquidos descritos en esta sección.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania
Tel.: +800 4453 4453
Correo electrónico: info@paion.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1505/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de marzo de 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 *quater*, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización, vinculada a la fecha internacional de inicio del desarrollo.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byfavo 20 mg polvo para solución inyectable
remimazolam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene besilato de remimazolam equivalente a 20 mg de remimazolam.
Concentración después de la reconstitución: 2,5 mg/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: dextrano 40 para preparaciones inyectables, lactosa monohidrato, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Ver en el prospecto el período de validez del medicamento reconstituido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1505/001 Envase de 10 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIAS**

Vial de vidrio de 12 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Byfavo 20 mg polvo para solución inyectable
remimazolam
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Tras la reconstitución: 2,5 mg/ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byfavo 50 mg polvo para concentrado para solución inyectable/para perfusión
remimazolam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene besilato de remimazolam equivalente a 50 mg de remimazolam.
Concentración después de la reconstitución (5 mg/ml)
Concentración después de la dilución: 1 o 2 mg/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: dextrano 40 para preparaciones inyectables, lactosa monohidrato, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución inyectable/para perfusión
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa tras la reconstitución y dilución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD
Ver en el prospecto el período de validez del medicamento reconstituido

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1505/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIAS**

Vial de vidrio de 12 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Byfavo 50 mg polvo para concentrado
remimazolam
IV tras la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Byfavo 20 mg polvo para solución inyectable remimazolam

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Byfavo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Byfavo
3. Cómo tomar Byfavo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Byfavo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Byfavo y para qué se utiliza

Byfavo es un medicamento que contiene el principio activo remimazolam. Remimazolam pertenece al grupo de sustancias conocidas como benzodiazepinas.

Byfavo es un sedante que se administra antes de realizar una prueba o procedimiento médico para que el paciente se sienta relajado y adormilado (sedado).

2. Qué necesita saber antes de empezar tomar Byfavo

No tome Byfavo

- si es alérgico a remimazolam u otras benzodiazepinas (como midazolam) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si sufre una forma inestable de la enfermedad denominada miastenia grave (debilidad muscular), por la que se debilitan los músculos del pecho que le ayudan a respirar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a tomar Byfavo si tiene cualquier enfermedad o trastorno grave, en particular:

- si tiene la tensión arterial muy baja o muy alta o si tiene tendencia a desmayarse;
- si tiene problemas de corazón, especialmente si su frecuencia cardíaca es muy baja o irregular (arrítmica);
- si tiene problemas respiratorios, incluida disnea;
- si tiene problemas hepáticos graves;
- si tiene una enfermedad llamada miastenia grave, por la que los músculos se debilitan;
- si toma drogas habitualmente o ha tenido problemas de consumo de drogas en el pasado.

Byfavo puede causar una pérdida temporal de memoria. Antes de dejar el hospital o el centro médico, su médico le ofrecerá el asesoramiento necesario.

Niños y adolescentes

Byfavo no debe administrarse a pacientes menores de 18 años porque no ha sido probado en niños ni adolescentes.

Otros medicamentos y Byfavo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente:

- opioides (incluidos los analgésicos como la morfina, el fentanilo y la codeína o ciertos antitusígenos (medicamentos para tratar la tos) o medicamentos que se utilizan en el tratamiento substitutivo de fármacos);
- antipsicóticos (medicamentos para tratar determinadas enfermedades mentales);
- ansiolíticos (tranquilizantes o medicamentos que reducen la ansiedad);
- medicamentos que causan sedación (por ejemplo, temazepam o diazepam);
- antidepresivos (medicamentos para tratar la depresión);
- ciertos antihistamínicos (medicamentos para tratar las alergias);
- ciertos antihipertensivos (medicamentos para tratar la hipertensión arterial).

Es importante informar a su médico o enfermero si está tomando otros medicamentos, ya que el uso simultáneo de más de un medicamento puede cambiar su efecto.

Uso de Byfavo con alcohol

El alcohol puede modificar el efecto de Byfavo. Comunique a su médico o enfermero:

- qué cantidad de alcohol bebe habitualmente o si ha tenido problemas con el consumo de alcohol.

No beba alcohol 24 horas antes de la administración de Byfavo.

Embarazo y lactancia

No debe usar Byfavo si está embarazada o cree que podría estar embarazada. Informe a su médico o enfermero si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

Si está en período de lactancia, no dé el pecho durante las 24 horas posteriores a la administración de este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Byfavo puede producir somnolencia, olvidos o afectar a la capacidad de concentración. Aunque estos efectos desaparecen rápidamente, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que hayan desaparecido por completo. Pregunte a su médico cuándo podrá conducir o utilizar máquinas de nuevo.

Byfavo contiene dextrano 40 para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene 79,13 mg de dextrano 40 para preparaciones inyectables en cada vial. Rara vez, los dextranos pueden causar reacciones alérgicas graves. Si padece dificultades respiratorias o hinchazón o siente que va a desmayarse, consiga ayuda médica inmediatamente.

3. Cómo tomar Byfavo

Su médico decidirá cuál es la dosis adecuada para usted.

Durante el procedimiento se monitorizarán la respiración, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial y el médico ajustará la dosis según sea necesario.

Un médico o enfermero le administrarán Byfavo por vía intravenosa (corriente sanguínea) antes y durante la prueba o el procedimiento médico. Byfavo debe mezclarse con una solución salina estéril antes de usarlo.

Después del procedimiento

Su médico o enfermero le examinará durante un tiempo después de la sedación para asegurarse de que se siente bien y está preparado para volver a casa.

Si toma más Byfavo del que debe

Si toma más Byfavo del que debe, puede tener los siguientes síntomas:

- puede sentirse mareado;
- puede sentirse aturdido;
- puede sentirse somnoliento;
- puede tener vista borrosa o movimientos oculares involuntarios (ojos danzantes);
- puede sentirse agitado;
- puede sentirse débil;
- puede bajarle la tensión arterial;
- puede disminuir la frecuencia cardíaca;
- su respiración se puede volver más lenta y superficial;
- puede perder el conocimiento.

Su médico sabrá cómo tratarle.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Hipotensión
- Respiración anormalmente lenta o superficial (y bajo nivel de oxígeno en la sangre)

Frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*)

- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo
- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Malestar (náusea)
- Mareo (vómitos)

Poco frecuentes (*pueden afectar a 1 de cada 100 personas*)

- Somnolencia
- Sensación de frío
- Escalofríos
- Hipo

Frecuencia no conocida (*no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- Reacción alérgica súbita grave

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Byfavo

Los profesionales del hospital o el centro médico son los responsables de la conservación de este medicamento.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso (ver RCP sección 6.3).

No utilice este medicamento si observa partículas sólidas visibles o cambios de color.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Byfavo

- El principio activo es remimazolam. Cada vial contiene besilato de remimazolam equivalente a 20 mg de remimazolam. Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 2,5 mg de remimazolam.
- Los demás componentes son:
 - Dextrano 40 para preparaciones inyectables
 - Lactosa monohidrato
 - Ácido clorhídrico
 - Hidróxido sódico

Ver sección 2, «Byfavo contiene dextrano 40 para preparaciones inyectables».

Aspecto del producto y contenido del envase

Byfavo es un polvo de color blanco a blanquecino para solución inyectable.

Tamaños de envase:

Envase de 10 viales

Titular de la autorización de comercialización

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Responsable de la fabricación

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen

Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Byfavo 20 mg polvo para solución inyectable

SOLO PARA USO INTRAVENOSO

Se debe reconstituir antes del uso con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %).

Lea atentamente la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) antes de usar este medicamento.

Remimazolam solo debe ser administrado por profesionales sanitarios con experiencia en la sedación. El paciente debe ser monitorizado durante todo el proceso por otro profesional sanitario que no participe en la ejecución del procedimiento y cuya única tarea sea monitorizar al paciente. Todo el personal debe tener formación en detección y control de la obstrucción de las vías respiratorias, hipoventilación y apnea, incluidos el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, la ventilación auxiliar y la reanimación cardiovascular. La función respiratoria y cardíaca del paciente deben monitorizarse continuamente. Los medicamentos de reanimación y el equipo adecuado para la edad y el tamaño del paciente para restablecer la permeabilidad de las vías respiratorias y la ventilación con bolsa/válvula/máscara (ambú) deben estar disponibles inmediatamente. Un antagonista de las benzodiazepinas (flumazenil, un medicamento para contrarrestar los efectos de remimazolam) debe estar disponible inmediatamente para su uso.

Instrucciones de reconstitución

Nota: se deben adoptar estrictas técnicas asépticas durante la manipulación, la preparación y el uso de Byfavo.

Para realizar la reconstitución, utilice una aguja estéril y una jeringa estéril de 10 ml, retire la cápsula de cierre del vial, perfora el tapón del vial con un ángulo de 90° y añada 8,2 ml de solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %), dirigiendo el flujo de la solución salina hacia la pared del vial. Gire suavemente el vial hasta que el contenido se haya disuelto completamente. La solución reconstituida debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido. El vial ofrece una concentración final de 2,5 mg/ml de remimazolam.

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas sólidas y de cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, se debe desechar la solución.

La solución reconstituida es para un solo uso, por lo que es preciso eliminar cualquier parte sin utilizar con arreglo a la normativa local.

Incompatibilidades

Byfavo es incompatible con la solución Ringer Lactato (también conocida como solución de lactato sódico compuesta o solución de Hartmann), la solución Ringer Acetato y la solución Ringer Bicarbonato para perfusión.

Tras la reconstitución, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los que se mencionan a continuación.

Compatibilidades

Se ha observado que cuando se reconstituye Byfavo es compatible con los siguientes líquidos IV si se administran a través de la misma vía IV:

- solución inyectable de glucosa (5 %);
- solución inyectable de glucosa (20 %);
- solución inyectable de glucosa (5 %) y cloruro de sodio (0,45 %);
- solución de Ringer;
- solución inyectable de cloruro de sodio (0,9 %).

No se ha evaluado la compatibilidad con otros líquidos IV.

Período de validez

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso.

Precauciones especiales de conservación

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.

Prospecto: información para el paciente

Byfavo 50 mg polvo para concentrado para solución inyectable/para perfusión remimazolam

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Byfavo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Byfavo
3. Cómo tomar Byfavo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Byfavo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Byfavo y para qué se utiliza

Byfavo es un medicamento que contiene el principio activo remimazolam. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como benzodiazepinas. Byfavo se administra para hacerle perder la consciencia (dormir) cuando le operan.

2. Qué necesita saber antes de empezar tomar Byfavo

No tome Byfavo

- si es alérgico a remimazolam u otras benzodiazepinas (como midazolam) o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si sufre una forma inestable de la enfermedad denominada miastenia grave (debilidad muscular), por la que se debilitan los músculos del pecho que le ayudan a respirar.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a tomar Byfavo si tiene cualquier enfermedad o trastorno grave, en particular:

- si tiene la tensión arterial muy baja o muy alta o si tiene tendencia a desmayarse;
- si tiene problemas de corazón, especialmente si su frecuencia cardíaca es muy baja o irregular (arrítmica);
- si tiene problemas respiratorios, incluida disnea;
- si tiene problemas hepáticos graves;
- si tiene una enfermedad llamada miastenia grave, por la que los músculos se debilitan;
- si toma drogas habitualmente o ha tenido problemas de consumo de drogas en el pasado.

Byfavo puede causar una pérdida temporal de memoria. Antes de dejar el hospital o el centro médico, su médico le ofrecerá el asesoramiento necesario.

Algunos pacientes que se someten a operaciones quirúrgicas pueden experimentar confusión mental repentina (delirio) tras la operación. Esto es más frecuente en los pacientes con operaciones de cirugía mayor, edad avanzada, problemas de memoria, exposición a anestesia/sedación profunda y/o durante un largo período de tiempo o infecciones. Los pacientes con delirio pueden tener dificultades para seguir una conversación, mostrar confusión en algunos momentos más que otras personas, estar agitados e inquietos o somnolientos y muy lentos y tener sueños vívidos u oír ruidos o voces que no existen. El médico evaluará su estado y organizará el tratamiento necesario para manejarlo.

En ocasiones, las benzodiazepinas causan efectos que son opuestos a lo que se supone que hace el medicamento. Puede que los vea mencionados como efectos “paradójicos”. Incluyen, p. ej., comportamiento agresivo, agitación, ansiedad. Son más frecuentes en las personas de edad avanzada cuando reciben dosis altas del fármaco o cuando el fármaco se administra con rapidez.

Niños y adolescentes

Byfavo no debe administrarse a pacientes menores de 18 años porque no ha sido probado en niños ni adolescentes.

Otros medicamentos y Byfavo

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, especialmente:

- opioides (incluidos los analgésicos como la morfina, el fentanilo y la codeína o ciertos antitusígenos (medicamentos para tratar la tos) o medicamentos que se utilizan en el tratamiento substitutivo de fármacos);
- antipsicóticos (medicamentos para tratar determinadas enfermedades mentales);
- ansiolíticos (tranquilizantes o medicamentos que reducen la ansiedad);
- medicamentos que causan sedación (por ejemplo, temazepam o diazepam);
- antidepresivos (medicamentos para tratar la depresión);
- ciertos antihistamínicos (medicamentos para tratar las alergias);
- ciertos antihipertensivos (medicamentos para tratar la hipertensión arterial).

Es importante informar a su médico o enfermero si está tomando otros medicamentos, ya que el uso simultáneo de más de un medicamento puede cambiar su efecto.

Uso de Byfavo con alcohol

El alcohol puede modificar el efecto de Byfavo. Comunique a su médico o enfermero qué cantidad de alcohol bebe habitualmente o si ha tenido problemas con el consumo de alcohol.

No beba alcohol 24 horas antes de la administración de Byfavo.

Embarazo y lactancia

No debe usar Byfavo si está embarazada o cree que podría estar embarazada. Informe a su médico o enfermero si está embarazada o cree que podría estar embarazada.

Si está en período de lactancia, no dé el pecho durante las 24 horas posteriores a la administración de este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Byfavo puede producir somnolencia, olvidos o afectar a la capacidad de concentración. Aunque estos efectos desaparecen rápidamente, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que hayan desaparecido por completo. Pregunte a su médico cuándo podrá conducir o utilizar máquinas de nuevo.

Byfavo contiene dextrano 40 para preparaciones inyectables.

Este medicamento contiene 198 mg de dextrano 40 para preparaciones inyectables en cada vial. Rara vez, los dextranos pueden causar reacciones alérgicas graves. Si padece dificultades respiratorias o hinchazón o siente que va a desmayarse, consiga ayuda médica inmediatamente.

3. **Cómo tomar Byfavo**

Su médico decidirá cuál es la dosis adecuada para usted.

Durante el procedimiento se monitorizarán la respiración, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial y el médico ajustará la dosis según sea necesario.

Un médico o enfermero le administrarán Byfavo por vía intravenosa (corriente sanguínea) antes y durante la cirugía. Byfavo debe mezclarse con una solución estéril de cloruro de sodio antes de usarlo. Puede que necesite varios medicamentos para mantenerse dormido, sin dolor, respirando bien y con una tensión arterial estable. El médico decidirá qué medicamentos necesita.

Se prevé que el tiempo para recuperarse después del final de la perfusión sea de 12–15 min.

Si toma más Byfavo del que debe

Si toma más Byfavo del que debe, puede tener los siguientes síntomas:

- puede bajarle la tensión arterial;
- puede disminuir la frecuencia cardíaca;
- su respiración se puede volver más lenta y superficial.

Su médico sabrá cómo tratarle.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Hipotensión
- Malestar (náusea)
- Mareo (vómitos)

Frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*)

- Sensación de agitación
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo
- Respiración anormalmente lenta o superficial (y bajo nivel de oxígeno en la sangre)
- Somnolencia prolongada o inconsciencia tras la operación
- Escalofríos

Poco frecuentes (*pueden afectar a 1 de cada 100 personas*)

- Hipo
- Colocación anormal de la lengua en la boca (más alta, hacia el paladar, y más en el fondo de la boca de lo habitual)
- Sensación de frío

Frecuencia no conocida (*no puede estimarse a partir de los datos disponibles*)

- Reacción alérgica súbita grave

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Byfavo

Los profesionales del hospital o el centro médico son los responsables de la conservación de este medicamento.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y la etiqueta del vial. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, *a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto* se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso (ver RCP sección 6.3).

No utilice este medicamento si observa partículas sólidas visibles o cambios de color.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Byfavo

- El principio activo es remimazolam. Cada vial contiene besilato de remimazolam equivalente a 50 mg de remimazolam. Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 5 mg de remimazolam, que se diluye de nuevo antes del uso. El médico decidirá la cantidad exacta que es adecuada para usted.
- Los demás componentes son:
 - Dextrano 40 para preparaciones inyectables
 - Lactosa monohidrato
 - Ácido clorhídrico
 - Hidróxido sódico

Ver sección 2, «Byfavo contiene dextrano 40 para preparaciones inyectables».

Aspecto del producto y contenido del envase

Byfavo es un polvo de color blanco a blanquecino para concentrado para solución inyectable/para perfusión (polvo para concentrado).

Tamaños de envase:

Envase de 10 viales

Titular de la autorización de comercialización

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Responsable de la fabricación

PAION Netherlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Países Bajos

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

| | |
|---|---|
| Tel: + 39 02 612 46921 | Puh/Tel: + 49 800 4453 4453 |
| Κύπρος PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453 | Sverige PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453 |
| Latvija PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453 | United Kingdom (Northern Ireland) PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453 |

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{MM/AAAA}>

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Byfavo 50 mg polvo para concentrado para solución inyectable/para perfusión

SOLO PARA USO INTRAVENOSO

Se debe reconstituir y volverse a diluir antes del uso con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %)

Lea atentamente la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) antes de usar este medicamento.

Remimazolam solo debe ser administrado en hospitales o en unidades de tratamiento de día debidamente equipadas por médicos con formación en anestesia.

La función circulatoria y respiratoria deben monitorizarse continuamente (p. ej., electrocardiograma [ECG], oximetría de pulso) y los medios para el mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, la ventilación artificial y otros tipos de reanimación deben estar disponibles inmediatamente en todo momento.

Instrucciones de uso

Precauciones generales

Cada vial es para un solo uso. La reconstitución y dilución del producto deben realizarse utilizando técnicas asépticas. Una vez abierto, el contenido del vial debe utilizarse de inmediato (sección 6.3 del RCP). Para prevenir la perforación, la aguja debe introducirse a un ángulo de 45–60° con la apertura de la punta de la aguja hacia arriba (es decir, lejos del émbolo), a veces llamado “bisel hacia arriba”. Se aplica una pequeña presión y el ángulo aumenta gradualmente a medida que la aguja entra en el vial. La aguja deberá estar a un ángulo de 90° cuando el bisel de la aguja atraviese el tapón.

Instrucciones de reconstitución

Byfavo se debe reconstituir añadiendo 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) y agitarse con cuidado hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Byfavo reconstituido será transparente y de incoloro a amarillo pálido. La solución se debe desechar si se observan partículas sólidas visibles o cambios de color.

Instrucciones de dilución

Para la administración, la solución reconstituida debe volverse a diluir. Debe extraerse del vial o los viales el volumen correcto de solución reconstituida de remimazolam, que se añadirá a una jeringa o bolsa de perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) a fin de lograr una concentración final de 1–2 mg/ml de remimazolam (tabla 1).

Tabla 1 Instrucciones de dilución

| Solución reconstituida | Concentración final a 2 mg/ml | Concentración final a 1 mg/ml |
|---|---|---|
| 5 mg/ml (50 mg reconstituidos con 10 ml) | Diluir 10 ml de solución reconstituida con 15 ml de solución para inyección de cloruro de sodio (0,9 %) | Diluir 10 ml de solución reconstituida con 40 ml de solución para inyección de cloruro de sodio (0,9 %) |

Administración con otros líquidos

Cuando Byfavo se reconstituye y diluye para uso en cloruro de sodio (0,9 %) como se ha descrito antes; se ha observado compatibilidad con:

Perfusión intravenosa de glucosa 5 % p/v;

Solución para perfusión de glucosa 20 % p/v;

Solución para perfusión de cloruro de sodio 0,45 % p/v y glucosa 5 % p/v;

Perfusión intravenosa de cloruro de sodio 0,9 % p/v;

Solución de Ringer (cloruro de sodio 8,6 g/l, cloruro de potasio 0,3 g/l, cloruro de calcio dihidrato 0,33 g/l).

Este medicamento no debe mezclarse ni administrarse a través de la misma vía de perfusión con medicamentos distintos de los líquidos descritos en esta sección.

Incompatibilidades

Las incompatibilidades entre Byfavo y las soluciones administradas de forma conjunta pueden dar lugar a precipitación/turbidez, que pueden causar la oclusión del lugar de acceso vascular. Byfavo es incompatible con la solución Ringer Lactato (también conocida como solución de lactato sódico compuesta o solución de Hartmann), la solución Ringer Acetato y la solución Ringer Bicarbonato para perfusión y otras soluciones alcalinas, ya que la solubilidad del medicamento es baja al pH de 4 o superior.

Este medicamento no debe mezclarse ni administrarse con otros a través de la misma vía de perfusión, excepto los que se mencionan en “Administración con otros líquidos”.

Estabilidad en uso tras la reconstitución

Se ha demostrado que presenta estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 20 °C y 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los períodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso.

Precauciones especiales de conservación

Conservar los viales en el embalaje exterior con el objetivo de protegerlos de la luz.