

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remimazolam (Byfavo[®])

PAION Pharma

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.12.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1.1 Administrative Informationen | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 14 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 20 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 27 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 29 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-7: Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformation..... | 10 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 27 |
| Tabelle 1-13: Dosierungsleitfaden für Erwachsene* | 30 |
| Tabelle 1-14: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen | 35 |
| Tabelle 1-15: Ausgewählte Nebenwirkungen | 36 |
| Tabelle 1-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen | 44 |
| Tabelle 1-17: Ausgewählte Nebenwirkungen | 45 |

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzen-Bewertungsverordnung |
| ASA | American Society of Anesthesiologists Physical Status |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CES | Carboxylesterase |
| CVD | Kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Diseases) |
| DGAI | Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin |
| DGCH | Deutsche Gesellschaft für Chirurgie |
| DGIM | Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin |
| EKG | Elektrokardiographie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IOH | Intraoperative Hypotonie |
| OSA | Obstruktive Schlafapnoe |
| PRIS | Propofol Infusionssyndroms |
| QTcF | korrigierte QT-Zeit nach Fridericia |
| RCT | Randomisierte klinische Studie (Randomized Clinical Trial) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) vermieden. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | PAION Pharma GmbH |
| Anschrift: | Heussstraße 25 52078 Aachen |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | PAION Pharma GmbH |
| Anschrift: | Heussstraße 25 52078 Aachen |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|------------------------------------|
| Wirkstoff: | Remimazolam |
| Handelsname: | Byfavo® |
| ATC-Code: | N05CD14 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer | 41428 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 20158080 20158097 |
| ICD-10-GM-Code | Nicht zutreffend* |
| Alpha-ID | Nicht zutreffend* |
| * Eine plausible Zuordnung eines ICD-10-GM-Codes und einer Alpha-ID ist in den vorliegenden Anwendungsgebieten nicht möglich. | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|--|--------------------------------------|---|
| Remimazolam wird angewendet bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung. | 26.03.2021 | A |
| Remimazolam 50 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie. | 31.03.2023 | B |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Nicht zutreffend | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|-----------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Prozedurale Sedierung | Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs unter Verwendung einer Auswahl von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin ^c |
| B | Allgemeinanästhesie | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs unter Auswahl von Propofol, Etomidat und Thiopental zur Einleitung der Anästhesie bzw. von Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Anästhesie |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
c: Hergeleitet auf Basis der Kriterien der Verfahrensordnung, des für das Anwendungsgebiet der allgemeinen Anästhesie durchgeführten Beratungsgesprächs sowie des Beschlusses vom 21.07.2022 zu Isofluran

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

Für die Bestimmung der zVT wurden folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 Verfahrensordnung (VerfO) berücksichtigt:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zu 1. Übersicht der zugelassenen Arzneimittel in der Indikation **prozeduralen Sedierung**:

Tabelle 1-7: Liste der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fachinformation

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation |
|-----------|--|
| Propofol | <p>Propofol 1 % (10 mg/1 ml) MCT Fresenius ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 1 Monat, • Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 1 Monat, • Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung. <p>Propofol 2 % (20 mg/1 ml) MCT Fresenius Emulsion (EMU) zur Injektion oder Infusion ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 3 Jahre, |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation |
|----------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern über 3 Jahre, • Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung. |
| Midazolam | <p>Midazolam B. Braun ist ein kurz wirksames Sedativum mit folgenden Indikationen: Bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgesedierung (bei erhaltenem Bewusstsein) vor und während diagnostischer Verfahren oder therapeutischer Eingriffe mit oder ohne Lokalanästhesie • Allgemeinanästhesie <ul style="list-style-type: none"> – Prämedikation vor Einleitung einer Allgemeinanästhesie – Einleitung einer Allgemeinanästhesie – Als sedierende Komponente bei Kombinationsnarkosen • Sedierung auf der Intensivstation |
| Lorazepam | <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen, wenn diese Zustände schwerwiegend sind, den Patienten beeinträchtigen oder ihn unzumutbaren Belastungen aussetzen • Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen |
| Dexmedetomidin | <ul style="list-style-type: none"> • Für die Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter Patienten, die eine Sedierungstiefe benötigen, die ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt (dies entspricht einer Klassifikation von 0 bis -3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)). • Für die Sedierung erwachsener nicht intubierter Patienten vor und/oder während diagnostischer oder chirurgischer Maßnahmen, die eine Sedierung erfordern, d. h. prozedurale Sedierung/Wachsedierung. |

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation |
|-----------|---|
| Etomidat | <ul style="list-style-type: none"> • Etomidat-Lipuro ist indiziert zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen, Säuglingen und Kleinkindern ab 6 Monaten sowie Kindern und Jugendlichen. • Zur Kurznaarkose (nur in Verbindung mit einem Analgetikum) |

zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zVT nicht in Frage.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine orientierte Handsuche nach deutschen Leitlinien abgebildet.

In der Praxis kommen in Deutschland zur Sedierung und unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika insbesondere die Sedativa Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin zur Anwendung. Eine klare Therapieempfehlung zugunsten eines einzelnen Wirkstoffes lässt sich anhand der vorliegenden Evidenz nicht ableiten.

Auf Basis der oben genannten Kriterien, des für das Anwendungsgebiet der allgemeinen Anästhesie durchgeführten Beratungsgesprächs vom 26.08.2021 sowie des Beschlusses vom 21.07.2022 zu Isofluran wird als zVT der prozeduralen Sedierung eine individualisierte Therapie bestimmt. Diese berücksichtigt die spezifischen Anforderungen der Prozedur sowie die individuellen Patienteneigenschaften und basiert auf den verfügbaren Evidenzen und Leitlinienempfehlungen. Daher wird die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Komorbiditäten sowie der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs bzw. der Prozedur unter Verwendung einer Auswahl von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin als zweckmäßige Vergleichstherapie für Remimazolam im Anwendungsgebiet der prozeduralen Sedierung bei Erwachsenen hergeleitet.

Anwendungsgebiet B: Allgemeinanästhesie

Am 26.08.2021 fand gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzen-Bewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-201) beim G-BA zur Indikation der intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen statt.

Der G-BA legte für die Anwendung von Byfavo[®] einem kurzwirksamen Benzodiazepin zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patienten” folgende zVT fest:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs unter Auswahl von Propofol, Etomidat und Thiopental zur Einleitung der Anästhesie bzw. von Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Die patientenindividuelle Therapie wurde seit dem Beratungsgespräch im Jahr 2021 in individualisierte Therapie umbenannt, sodass in der aktuellen Version der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer individualisierten Therapie gesprochen wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

Remimazolam, ein ultrakurz wirksames Benzodiazepin, wurde entwickelt, um diesen Herausforderungen zu begegnen. Es bietet einen schnellen Wirkungseintritt und eine schnelle Erholung, eine vorhersagbare Pharmakokinetik und keine Akkumulation bei der prozeduralen Sedierung, wodurch es sich besonders für den klinischen Einsatz mit hohem Patientenaufkommen und Hochrisikopopulationen eignet. Sein günstiges Sicherheitsprofil umfasst ein verringertes Risiko für Hypotonie, Atemdepression und kognitive Beeinträchtigungen, was es zu einer sicheren Alternative zu herkömmlichen Sedativa macht. Darüber hinaus erhöht die Verfügbarkeit eines Antidots seine Sicherheit, insbesondere für gefährdete Patienten.

Das extensive Studienprogramm zu Remimazolam umfasst mehrere randomisierte klinische Studien (Randomized Clinical Trial [RCT]), die seine Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen klinischen Szenarien untersucht haben.

Überblick über die pivotalen Studien

Phase-III-Studien:

- In den pivotalen Phase-III-Studien wurde Remimazolam mit Placebo verglichen. In der Placebogruppe wurde bei fehlender Wirksamkeit Midazolam in einer höheren Dosierung als im offenen Midazolam-Arm eingesetzt. Der offene Studienarm mit Midazolam, einem Standard-Benzodiazepin, wurde als Kontrolle mitgeführt.
- Die Studien CNS7056-006 und CNS7056-015 untersuchten den Einsatz bei der Koloskopie und in Studie CNS7056-008 wurden Patienten mit Bronchoskopie eingeschlossen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in CNS7056-006 und -008 und sekundärer Endpunkt in -015 war der Erfolg des Eingriffs, definiert als Abschluss der Koloskopie oder Bronchoskopie und keine Notwendigkeit einer Notfall-Sedierung und keine Notwendigkeit von mehr als 5 Dosen des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienmedikaments innerhalb eines Zeitfensters von 15 Minuten in den verblindeten Armen (Remimazolam/Placebo) oder keine Notwendigkeit von mehr als 3 Dosen innerhalb eines Zeitfensters von 12 Minuten im Midazolam-Arm.

- Im Vergleich zu Placebo und numerisch in den Werten im Vergleich zu Midazolam zeigten die Ergebnisse, dass Remimazolam eine schnellere Einleitung und Erholung nach der Sedierung ermöglicht, bei gleichzeitig guter Steuerbarkeit der Sedierungstiefe und einem günstigen Sicherheitsprofil.

Patientenpopulationen:

- Die Studien umfassten verschiedene Patientengruppen, um die Anwendbarkeit in der klinischen Praxis vollständig zu gewährleisten.
- Zu den untersuchten Patientengruppen gehören auch ältere Patienten und solche mit Begleiterkrankungen, die zusammengenommen als Hochrisikopatienten gelten und die Population von Interesse darstellen.
 - In den Studien CNS7056-006 und CNS7056-008 wurden jeweils Patienten mit Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA)-Klassen I, II und III eingeschlossen, wobei Patienten der ASA-Klasse I und II die überwiegende Mehrheit ausmachten. In der Studie CNS7056-015 waren ausschließlich Patienten der ASA-Klasse III und IV eingeschlossen. Somit entspricht die gesamte Studienpopulation dieser Studie der Hochrisikopatienten mit der ASA-Klasse > 2.
- Remimazolam zeigt besonders bei diesen Hochrisikopatienten Vorteile durch seine kurze Halbwertszeit und die Möglichkeit einer schnellen Antagonisierung mit Flumazenil.

Sicherheitsprofil:

- Das Sicherheitsprofil von Remimazolam wurde in allen Studien als günstig bewertet, mit einer niedrigen Inzidenz von Atemdepressionen und hämodynamischen Komplikationen.
- Die Studien betonten die gute Steuerbarkeit der Sedierungstiefe, was die Sicherheit für insbesondere Risikopatienten und Anwender erhöht.

Vergleich mit Standardtherapien:

- In den Studien CNS-7056-006 und -008 war Remimazolam mit höheren Erfolgsraten bei Eingriffen verbunden als Placebo ($p < 0,0001$) und Midazolam. Bei Remimazolam war der Anteil der Patienten, die eine zusätzliche Sedierung benötigten, geringer als bei Placebo und Midazolam. Die Sedierung setzte schneller ein (Zeit bis zum Beginn des Eingriffs) und es waren weniger Nachdosierungen der Studienmedikation und von Fentanyl erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Remimazolam war im Vergleich zu Placebo und Midazolam mit einem schnelleren Erholungsprofil verbunden (Zeit bis zur vollständigen Wachheit, Zeit bis zur Entlassungsbereitschaft, Rückkehr zu normaler kognitiver Funktion, Zeit bis zur „Rückkehr zur Normalität“ und Entlassungsbereitschaft).

- Die für die pivotalen Studien dargestellten Ergebnisse wurden in einer *post hoc*-Analyse, die alle drei dargestellten Studien umfasst, zusätzlich untersucht. Nur 4 von 139 Placebo-Patienten erhielten keine Notfallmedikation. Bei allen anderen wurden die Prozedur unter Midazolam durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Studien konstant über alle in den Studien eingeschlossenen Patienten abbilden lässt. Dies bedeutet auch, dass die Effektivität von Remimazolam für alle Patientengruppen gleich ist und somit auch in der Hochrisikopatienten-Gruppe, bei der Remimazolam vor allem zum Einsatz kommen soll, eine effektive Alternative zu den bestehenden Therapieoptionen darstellt. Die Erholungszeit vom Ende des Eingriffs bis zur vollständigen Wachheit war bei Remimazolam im Median signifikant kürzer als bei Midazolam (6 vs. 14 Minuten, $p < 0,0001$), was eine frühere Verlegung der Patienten vom OP in den Aufwachbereich mit einem geringeren Bedarf an Patientenüberwachung ermöglichte. Auch die Zeit bis zur Rückkehr zur Normalität bzw. Entlassung war signifikant kürzer unter Remimazolam im Vergleich zu Midazolam (49 vs. 60 Minuten, $p < 0,0001$ bzw. 4,1 vs. 7,5 Minuten, $p = 0,0008$). Mit Remimazolam behandelte Patienten zeigten im Vergleich zu mit Midazolam behandelten Patienten eine überlegene kognitive Wiederherstellung. Des Weiteren wurden bei den mit Remimazolam behandelten Patienten geringere Dosen Fentanyl benötigt.
- Remimazolam wurde nicht nur gegen Midazolam getestet sondern konnte auch in einer direkt vergleichenden Studie (RF-6) – einem Vergleich mit dem als Goldstandard in der Anästhesie geltenden Propofol bei der Koloskopie – Wirksamkeit und Sicherheit beweisen. Die Ergebnisse zeigen, dass Remimazolam eine vergleichbare Sedierungseffizienz wie Propofol bietet, mit einer Erfolgsrate von 99,4 % gegenüber 99,2 %. Gleichzeitig weist Remimazolam ein deutlich besseres Sicherheitsprofil auf. Die Gesamtrate von Nebenwirkungen war bei Remimazolam signifikant niedriger, und schwerwiegende Nebenwirkungen wie Hypotonie und Abfall des Sauerstoffgehalts traten deutlich seltener auf. Hypotonie wurde bei nur 10,6 % der Patienten beobachtet, die Remimazolam erhielten, verglichen mit 29,2 % bei Propofol. Auch Schmerzen bei der Injektion, ein häufiges Problem bei Propofol, waren bei Remimazolam signifikant seltener.

Zusammenfassend stellt Remimazolam einen bedeutenden Fortschritt in der Sedierung bei Eingriffen dar und bietet eine sicherere und effizientere Alternative für Hochrisikopatienten. Sein schneller Wirkungseintritt, seine vorhersehbare Erholung und sein günstiges Sicherheitsprofil entsprechen den sich wandelnden Anforderungen der modernen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsversorgung, bei der die Sicherheit und der Komfort der Patienten im Vordergrund stehen, während gleichzeitig die Effizienz der Verfahren verbessert und die Gesundheitskosten reduziert werden.

Anwendungsgebiet B: Allgemeinanästhesie

Remimazolam, als ultrakurz wirkendes intravenöses Benzodiazepin, überwindet diese Einschränkungen durch seinen schnellen Wirkungseintritt und eine rasche Erholungszeit, eine vorhersehbare Pharmakokinetik sowie ein günstiges kardiopulmonales Sicherheitsprofil. Im Gegensatz zu Propofol wird Remimazolam überwiegend durch hepatische Esterasen in einen inaktiven Metaboliten umgewandelt, wodurch eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht erforderlich ist. Die Verfügbarkeit von Flumazenil als Antidot erhöht die Sicherheit zusätzlich, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Studien haben gezeigt, dass Remimazolam die hämodynamische Stabilität aufrechterhält, die Häufigkeit von intraoperativer Hypotonie (IOH) deutlich reduziert und den Bedarf an Vasopressoren verringert. Diese Stabilität minimiert das Risiko von Komplikationen wie akutem Nierenversagen, Myokardschäden und postoperativem Delirium, die stark mit IOH in Verbindung stehen. Darüber hinaus sorgt die wasserlösliche Formulierung von Remimazolam dafür, dass die bei Propofol häufig auftretenden Injektionsschmerzen vermieden werden, was den Patientenkomfort erheblich verbessert.

Die Vielseitigkeit von Remimazolam wurde in verschiedenen klinischen Szenarien überzeugend unter Beweis gestellt. Dabei zeigte sich, dass Remimazolam selbst bei Patienten mit komplexen Komorbiditäten eine stabile Hämodynamik und eine reibungslose postoperative Erholung ermöglicht. Dies macht Remimazolam zu einem idealen Anästhetikum für die multimorbide Patientengruppe, die in der klinischen Praxis häufig anzutreffen ist, insbesondere in der kardiovaskulären Anästhesie.

Das umfangreiche Studienprogramm zu Remimazolam umfasst mehrere RCTs, die seine Wirksamkeit und Sicherheit in der Allgemeinanästhesie untersucht haben.

Überblick über die pivotalen Studien:***Phase-III-Studien:***

- In den entscheidenden Phase-III-Studien wurde Remimazolam mit Propofol, dem Goldstandard in der Allgemeinanästhesie, verglichen.
- Die pivotalen Studien für Remimazolam in der Indikation Allgemeinanästhesie sind ONO2745-05 und CNS7056-022.
- Die Ergebnisse zeigten, dass Remimazolam in der Allgemeinanästhesie Propofol während der Aufrechterhaltungsphase nicht-unterlegen ist. Dies zeigt sich anhand der primären Wirksamkeitseindpunkte der pivotalen Studien. Dazu konnte Remimazolam im Vergleich zu Propofol den mittleren arteriellen Druck

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

während der verlängerten Induktions-, Operations- und Erholungsphase signifikant stabiler halten. Des Weiteren wurden bei denen mit Remimazolam behandelten Patienten sowohl in der gesamten Population als auch bei den Patienten mit ASA-Klasse III & IV im Vergleich zur Propofol-Gruppe signifikant weniger Vasopressoren gebraucht. Auch der Schmerz an der Injektionsstelle war in der Remimazolam-Gruppe deutlich seltener als bei der Propofol-Gruppe.

Patientenpopulationen:

- Die Studien umfassten verschiedene Patientengruppen, um die Anwendbarkeit in der klinischen Praxis vollständig zu gewährleisten.
- In den pivotalen Studien wurden eine Vielzahl an unterschiedlichsten Operationen, die eine Allgemeinanästhesie erfordern, untersucht. Es handelt sich jedoch nur um geplante nicht-kardiale Operationen.
- Zu den untersuchten Patientengruppen gehören auch ältere Patienten und solche mit Begleiterkrankungen, die zusammengenommen als Hochrisikopatienten gelten und die Population von Interesse darstellen.
- In der Studie ONO2745-05 waren Patienten der ASA-Klasse I und II eingeschlossen und bei der Studie CNS7056-022 waren es Patienten der ASA-Klasse III und IV.
- Remimazolam zeigt besonders bei diesen Hochrisikopatienten Vorteile durch seine kurze Halbwertszeit und die Möglichkeit einer schnellen Antagonisierung mit Flumazenil.

Zusammenfassung der Ergebnisse*Sicherheitsprofil:*

- Das Sicherheitsprofil von Remimazolam wurde in beiden Studien als günstig bewertet, mit einer niedrigen Inzidenz von hämodynamischen Komplikationen, die insbesondere für Hochrisikopatienten der voraussichtlich besonders profitierenden Subpopulation zu erheblichen Problemen führen können.
- Die Studien betonten die gute Steuerbarkeit der Anästhesietiefe, was die Sicherheit für Patienten und Anästhesisten erhöht.

Vergleich mit Standardtherapien:

- Remimazolam konnte bezüglich der Wirksamkeit die Nicht-Unterlegenheit zum Goldstandard der Allgemeinanästhesie Propofol belegen und zudem ein im Vergleich günstigeres Sicherheitsprofil, insbesondere im Bereich der hämodynamischen Stabilität, zeigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|-----------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Prozedurale Sedierung | Nein |
| B | Allgemeinanästhesie | Nein |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

Trotz der vielversprechenden Eigenschaften von Remimazolam und seiner potenziellen Vorteile für Hochrisikopatienten konnte der Zusatznutzen aus formalen Gründen nicht dargestellt werden. Da keine relevanten Studien identifiziert wurden, die den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der zVT genügten, kann für die vorliegende Indikation der Zusatznutzen nicht beurteilt werden.

Anwendungsgebiet B: Allgemeinanästhesie

Trotz der vielversprechenden Eigenschaften von Remimazolam und seiner potenziellen Vorteile für Hochrisikopatienten konnte der Zusatznutzen aus formalen Gründen nicht dargestellt werden. Da keine relevanten Studien identifiziert wurden, die den Anforderungen des G-BA hinsichtlich der zVT genügten, kann für die vorliegende Indikation der Zusatznutzen nicht beurteilt werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

Byfavo[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung.

Die Sedierung ist ein wesentlicher Bestandteil der modernen medizinischen Praxis. Sie soll die Toleranz der Patienten bei schmerzhaften oder belastenden medizinischen Eingriffen fördern und gleichzeitig die kardiorespiratorische Funktion aufrechterhalten. Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Patientenkomfort und Sicherheit ist besonders wichtig für Risikopatienten, die aufgrund ihrer gesundheitlichen Verfassung anfälliger für sedierungsbedingte Komplikationen sind. Dazu zählen Patienten mit einem ASA > II, ältere Patienten, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) und Patienten mit diagnostizierter obstruktiver Schlafapnoe (OSA).

Die American Society of Anesthesiologists definiert Sedierung als ein Kontinuum, das von minimaler Sedierung (Anxiolyse) bis zur Vollnarkose reicht. Es werden hierbei unterschiedliche Grade der Reaktionsfähigkeit, Atemwegskontrolle und kardiovaskulären Stabilität unterschieden. Es wird somit eine Möglichkeit der Unterteilung der Sedierungstiefe geschaffen. Bei minimaler Sedierung können Patienten normal auf verbale Anweisungen reagieren, während bei moderater Sedierung gezielte Reaktionen auf verbale oder taktile Reize erfolgen. Bei tiefer Sedierung hingegen sind wiederholte oder schmerzhaft Reize erforderlich, um gezielte Reaktionen hervorzurufen, zudem kann eine Unterstützung der Atemwege erforderlich sein. Die prozedurale Sedierung ist besonders vorteilhaft für nicht-invasive und/oder minimal-invasive Eingriffe außerhalb des Operationssaals, wie z. B. zahnärztliche Eingriffe, Endoskopien, Frakturversorgungen, Verbrennungsdebridements und interventionelle Radiologien. Darüber hinaus findet die Sedierung häufig Anwendung bei Herzoperationen wie der Herzkatheteruntersuchung, die sowohl diagnostische als auch therapeutische Zwecke bei Herz- und Gefäßerkrankungen erfüllt. Die prozedurale Sedierung findet zudem häufige Anwendung in der Notaufnahme, zur Durchführung schmerzhafter Eingriffe und gleichzeitigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Minimierung der Erholungszeit und Nebenwirkungen. Obwohl sie in verschiedenen klinischen Bereichen weit verbreitet ist, wird sie am häufigsten in der Endoskopie eingesetzt.

Eine sorgfältige präoperative Beurteilung ist entscheidend, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen vor der Durchführung der Sedierung und möglicher Analgesie zu identifizieren. Diese sollte eine umfassende Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands, bestehender Begleiterkrankungen sowie potenzieller Atemwegsprobleme beinhalten.

Innerhalb der breiten Population der prozeduralen Sedierung gibt es eine Untergruppe von Hochrisikopatienten, die besonders von der Anwendung von Remimazolam profitieren. Dazu gehören ältere Menschen, Patienten, die als ASA-Klasse > II eingestuft sind, sowie Patienten mit OSA oder zugrunde liegenden CVD. Ältere Patienten und Patienten der ASA-Klasse III-IV werden in der Fachinformation als besondere Patientengruppen aufgeführt. Die Verfügbarkeit einer modifizierten Dosis für diese besonderen Patientengruppen zeigt einen maßgeschneiderten Behandlungsansatz, der ihren besonderen Bedürfnissen effektiv Rechnung trägt.

Anwendungsgebiet B: Allgemeinanästhesie

Byfavo[®] 50 mg ist bei Erwachsenen zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie indiziert.

Die Allgemeinanästhesie zielt darauf ab, die Beschwerden des Patienten durch eine beruhigende oder bewusstseinsauflösende Wirkung zu minimieren und dadurch die Durchführung diagnostischer und therapeutischer Verfahren zu erleichtern. Ihre Anwendung ist bei chirurgischen Eingriffen weit verbreitet und wird aufgrund der alternden Bevölkerung, der steigenden Prävalenz von CVD und der wachsenden Zahl ambulanter Eingriffe, die eine Vollnarkose erfordern, voraussichtlich zunehmen. Der Zugang zu einer effektiven Allgemeinanästhesie ist entscheidend, um eine gleichberechtigte Versorgung im Gesundheitswesen sicherzustellen und die individuellen Behandlungsergebnisse der Patienten zu verbessern. Die Verabreichung einer Allgemeinanästhesie ist mit verschiedenen Komplikationen verbunden, die das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, insbesondere bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen wie älteren und/oder vulnerablen Patienten, Patienten mit ASA> II-Klassifizierung, Patienten mit CVD und OSA erhöhen können.

Die Vollnarkose basiert auf der Verabreichung eines Hypnotikums, das in der Regel mit einem Analgetikum und, falls eine Intubation erforderlich ist, einem Muskelrelaxans kombiniert wird („Triade der Anästhesie“). Diese Kombination führt zu physiologischen Veränderungen, die das Herz-Kreislauf-, Atmungs-, Magen-Darm-, Muskel-Skelett- und Zentralnervensystem beeinträchtigen. Dies Einschränkungen kumulieren häufig in einer Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion und einer unzureichenden Spontanatmung.

Vor einer Vollnarkose wird eine umfassende medizinische Beurteilung durchgeführt, um mögliche Risiken für den Patienten zu bewerten. Diese Beurteilung umfasst klinische Risikoindizes, Biomarker und spezifische Patientenbedingungen, aus denen eine Strategie zur Minimierung von zusätzlichen Risiken abgeleitet wird. Das ASA-Klassifizierungssystem wird

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in verschiedenen chirurgischen Situationen insbesondere für die Einstufung des Mortalitätsrisikos empfohlen. Es wird zusammen mit anderen Faktoren wie der Art der Operation und der Vulnerabilität des Patienten verwendet, um die medizinischen Komorbiditäten eines Patienten vor der Anästhesie zu bewerten und zu kommunizieren.

Die deutschen Empfehlungen zur präoperativen Beurteilung, die gemeinsam von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) entwickelt wurden, betonen die Bedeutung der Minimierung des perioperativen Risikos eines jeden Patienten. Die gemeinsame Empfehlung ist, dass alle Patienten, für die eine geplante Operation vorgesehen ist, einer gründlichen Anamnese sowie körperlichen Untersuchung unterzogen werden, die auch ein Abhören von Herz und Lunge umfasst. Die interdisziplinären Empfehlungen heben Vulnerabilität als einen wichtigen Risikofaktor hervor, insbesondere bei Patienten über 70 Jahren, die sich einer Operation mit mittlerem oder hohem Risiko unterziehen, da die Vulnerabilität in engem Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen, Morbidität und Mortalität steht.

Ältere und/oder vulnerable Patienten, Patienten mit CDV, Patienten, die als ASA >II eingestuft werden und Patienten mit OSA haben daher ein höheres Risiko für Komplikationen verschiedenster Art nach Operationen unter Vollnarkose. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko, dass Operationen aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Narkose abgesagt werden, was sich unmittelbar auf gesundheitsbezogene Qualitätsparameter auswirkt. Solche Absagen können zudem emotionalen Stress und psychische Belastungen bei den Patienten und ihren Familien auslösen, wodurch die negativen Auswirkungen auf das allgemeine Wohlbefinden der Betroffenen noch verstärkt werden.

Innerhalb der breiten Population der Allgemeinanästhesie gibt es daher eine Untergruppe von Hochrisikopatienten, die besonders vom Einsatz von Remimazolam profitieren können. Dazu gehören ältere Menschen, Patienten der ASA-Klasse > II, Patienten mit OSA und/oder ein CVD. Ältere Patienten und Patienten der ASA-Klasse III-IV werden in der Fachinformation als besondere Patientengruppen aufgeführt. Die Verfügbarkeit einer modifizierten Dosis für diese besonderen Patientengruppen zeigt einen maßgeschneiderten Behandlungsansatz, der ihren besonderen Bedürfnissen effektiv Rechnung trägt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

Die Sedierung in der Endoskopie basiert ursprünglich auf dem Gebrauch von Benzodiazepinen und Opioiden. In den letzten 10 Jahren hat sich jedoch Propofol als bevorzugtes Sedativum etabliert, obwohl seine Anwendung mit einer Reihe von Komplikationen verbunden ist. Weltweit ist die Nachfrage nach endoskopischen Eingriffen deutlich gestiegen, was vor allem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf die alternde Bevölkerung und den wachsenden Bedarf an diagnostischen und präventiven Maßnahmen, wie der Darmkrebsvorsorge, zurückzuführen ist. Diese Entwicklung stellt Gesundheitssysteme vor erhebliche Herausforderungen, da viele Einrichtungen aufgrund von Personalmangel und begrenzten räumlichen Kapazitäten Schwierigkeiten haben, die vorgegebenen Wartezeiten einzuhalten.

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie empfiehlt, allen Patienten eine Sedierung anzubieten, um eine schmerzfreie und stressreduzierte Untersuchung zu ermöglichen. Zu den empfohlenen Sedativa zählen Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin, wobei die Auswahl von Faktoren wie dem Gesundheitszustand des Patienten, der Art des Eingriffs und den strukturellen Rahmenbedingungen abhängt. Zudem wird in der Leitlinie die zentrale Rolle der ASA-Klassifikation bei der Risikobewertung betont. Darüber hinaus wird bei Patienten mit einer ASA > II häufig ein zweiter Arzt während der Bronchoskopie hinzugezogen. Einrichtungen, die die erforderlichen Voraussetzungen für eine sichere Sedierung nicht erfüllen, sollten Patienten an spezialisierte Zentren überweisen, die über die entsprechende Ausstattung und Expertise verfügen. Die aktuelle S2K-Leitlinie der diagnostischen Bronchoskopie empfiehlt ebenfalls die Berücksichtigung, individueller Risiken, Komorbiditäten und Kontraindikationen. Die Auswahl des Arzneimittels sollte auf den patientenindividuellen Umständen und der Erfahrung des Arztes mit Sedativa basieren.

Midazolam, Propofol und Dexmedetomidin sind die wichtigsten intravenösen Sedativa, die derzeit zur prozeduralen Sedierung eingesetzt werden. Die Anwendung dieser Wirkstoffe kann jedoch mit Komplikationen verbunden sein, die insbesondere für Hochrisikopatienten potenziell lebensbedrohlich sein können, da diese aufgrund ihrer Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweisen, wie z. B. Patienten mit ASA > II-Klassifizierung, ältere Patienten, Patienten mit CVD oder OSA. Der therapeutische Bedarf an einem verbesserten Sedativum wird durch die Einschränkungen der derzeit verfügbaren Optionen deutlich, die häufig mit erheblichen Sicherheitsbedenken einhergehen, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Während sich endoskopische Eingriffe in den letzten Jahrzehnten erheblich weiterentwickelt haben, ist der Behandlungsstandard für eine moderate Sedierung seit über 30 Jahren weitgehend unverändert geblieben. Dies verdeutlicht den dringenden Bedarf, Sedierungspraktiken zu optimieren, um eine effektive Sedierung zu gewährleisten, ohne die Patientensicherheit zu gefährden. Remimazolam wurde daher gezielt entwickelt, um die bestehenden Limitationen herkömmlicher Sedierungsmethoden zu überwinden.

Remimazolam ist ein ultrakurz wirksames Benzodiazepin, das durch Bindung an gamma-Aminobuttersäure Rezeptoren eine sedierende, amnestische und anxiolytische Wirkung hat. Es wird durch Gewebeesterasen schnell zu einem inaktiven Metaboliten metabolisiert, was zu einem vorhersagbaren und günstigen pharmakokinetischen Profil führt, das durch minimale Akkumulation und eine kontextsensitive, kurze Halbwertszeit gekennzeichnet ist. Diese Eigenschaften machen es besonders geeignet für kurze Eingriffe und klinische Umgebungen mit hohem Patientenaufkommen, da sie sowohl einen schnellen Wirkungseintritt als auch eine schnelle Erholung ermöglichen. Besonders hervorzuheben ist der klinische Nutzen bei Hochrisikopatienten, einschließlich solcher mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ASA-Klassifikation > II, älteren Patienten sowie Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten oder OSA.

Anwendungsgebiet B: Allgemeinanästhesie

Aktuelle Allgemeinanästhetika, darunter intravenös verabreichte Wirkstoffe wie Propofol, Thiopental und Etomidat sowie inhalative Wirkstoffe wie Sevofluran, Isofluran und Desfluran, sind mit verschiedenen Komplikationen verbunden, von denen insbesondere Hochrisikopatienten betroffen sind. Intravenöse Anästhetika, wie Etomidat und Thiopental, werden in erster Linie zur Einleitung der Anästhesie eingesetzt. Inhalationsallgemeinanästhetika wie Isofluran, Sevofluran und Desfluran werden wiederum häufig zur Aufrechterhaltung der Anästhesie während chirurgischer Eingriffe verwendet. Propofol, das ebenfalls intravenös appliziert wird, nimmt eine gesonderte Stellung ein, da es sowohl für die Einleitung als auch für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie zugelassen ist. Propofol, gilt als der Behandlungsstandard unter den intravenösen Wirkstoffen, kann aber aufgrund seiner Formulierung bei der Injektion Schmerzen verursachen und zu einer kardiorespiratorischen Depression führen. Zusätzlich besteht das Risiko eines Propofol-Infusionssyndroms (PRIS) – eine potenziell tödliche Nebenwirkung. Das Fehlen eines Antidots erschwert zusätzlich die Kontrollierbarkeit von Propofol aufgrund seiner potenziell lang anhaltenden Wirkung. Inhalative Wirkstoffe bergen ebenfalls kardiorespiratorische Risiken und stehen aufgrund ihrer Umweltverträglichkeit unter genauer Beobachtung, sodass Propofol als eine der wenigen praktikablen Alternativen bestehen bleibt.

Die deutschen Empfehlungen zur präoperativen Beurteilung, die gemeinsam von der DGAI, der DGCH und der DGIM herausgegeben wurden, betonen, dass die präoperative Beurteilung eines Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Wahl des Anästhesieverfahrens und der anästhesiologischen Behandlung hat. Insbesondere patientenbezogene Risiken wie Alter, kardiovaskuläre Faktoren, akute Erkrankungen und Komorbiditäten werden als entscheidend für die Festlegung des anästhesiologischen Vorgehens identifiziert. In Übereinstimmung mit diesen Empfehlungen plädieren die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin für eine individuelle Auswahl des Anästhetikums, die auf einer umfassenden präoperativen Beurteilung des klinischen Zustands des Patienten, seiner Begleiterkrankungen und des spezifischen chirurgischen Eingriffs basiert. Dieser maßgeschneiderte Ansatz umfasst die Bewertung der Vulnerabilität, der Organfunktion und auftretender Wechselwirkungen zwischen Medikamenten. Das übergeordnete Ziel besteht darin, die perioperativen Ergebnisse zu optimieren und Risiken, insbesondere bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen wie älteren Patienten, Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen und Patienten mit chronischen Erkrankungen wie chronischer Nierenerkrankung zu minimieren.

Der therapeutische Bedarf an einem verbesserten Anästhetikum wird durch die Einschränkungen der derzeitigen Optionen hervorgehoben, die insbesondere bei Hochrisikopatienten häufig Sicherheitsbedenken aufwerfen. Traditionelle Anästhetika wie Propofol und volatile Wirkstoffe sind häufig mit einer hämodynamischen Instabilität verbunden, was zu Nebenwirkungen wie intraoperativer Hypotonie und damit verbundenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Komplikationen führen kann. Diese Probleme treten besonders ausgeprägt bei Hochrisikopatienten auf, darunter ältere Menschen und Patienten mit Vorerkrankungen, bei denen es aufgrund der durch diese Wirkstoffe verursachten physiologischen Belastung zu unerwünschten Ergebnissen kommen kann.

Remimazolam stellt daher eine innovative Option für Patienten dar, die eine Allgemeinanästhesie benötigen. Dies gilt insbesondere für jene Patienten, bei denen aufgrund von Multimorbidität oder kardiovaskulärer Instabilität ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit den derzeit verfügbaren Anästhetika besteht, insbesondere für Patienten, die Propofol nicht vertragen. Seine im Vergleich zu Propofol überlegene hämodynamische Stabilität minimiert das Auftreten kritischer hypotensiver Ereignisse und reduziert den Bedarf an Vasopressoren, wodurch lebenswichtige Organe wie Herz, Nieren und Gehirn vor möglichen Schäden während der Anästhesie geschützt werden. Darüber hinaus eignet sich Remimazolam aufgrund seiner vorhersagbaren Pharmakokinetik, seines schnellen Wirkungseintritts und seiner schnellen Erholung für verschiedene Patientengruppen, darunter Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Epilepsie oder Allergien gegen Präparate auf Ei- oder Sojabasis. Im Gegensatz zu Propofol vermeidet Remimazolam Komplikationen wie das PRIS, Schmerzen an der Injektionsstelle sowie Krampfanfälle und stellt somit eine Alternative für gefährdete Gruppen dar.

Die Vielseitigkeit von Remimazolam konnte in diversen klinischen Szenarien gezeigt werden. In diesen Fällen ermöglichte Remimazolam selbst bei Patienten mit komplexen Begleiterkrankungen durchweg eine stabile Hämodynamik und eine reibungslose postoperative Erholung. Dies macht Remimazolam zu einem idealen Anästhetikum für die in der klinischen Praxis häufig anzutreffende multimorbide Patientengruppe, insbesondere in der kardiovaskulären Anästhesie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|-----------------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Prozedurale Sedierung | 21 602 – 230 916 Patienten |
| B | Allgemeinanästhesie | 615 826 – 1 174 300 Patienten |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|-----------------------|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Prozedurale Sedierung | Prozedurale Sedierung bei erwachsenen Hochrisiko-Patienten | Nicht belegt | 21 602 – 230 916 Patienten |
| B | Allgemeinanästhesie | Erwachsene Hochrisiko-Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie eingeleitet oder aufrechterhalten werden muss. | Nicht belegt | 615 826 – 1 174 300 Patienten |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|-----------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Prozedurale Sedierung | 24,99 € pro Prozedur in der hochspezialisierten Subpopulation |
| B | Allgemeinanästhesie | 57,57 € für die Einleitung pro Prozedur in der hochspezialisierten Subpopulation |
| | | 287,83 € für die Aufrechterhaltung pro Prozedur in der hochspezialisierten Subpopulation |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|------------------------|-----------------------|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Prozedurale Sedierung | Propofol | Hochspezialisierte Subpopulation | 1,77 – 3,39 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|--|---------------------|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | | Midazolam | Hochspezialisierte Subpopulation | 0,77 € |
| | | Dexmedetomidin | Hochspezialisierte Subpopulation | 17,85 € |
| B | Allgemeinanästhesie | Etomidat Einleitungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 2,75 – 5,49 € |
| | | Thiopental Einleitungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 3,09 € |
| | | Propofol Einleitungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 3,39 € |
| | | Propofol Aufrechterhaltungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 20,33 – 57,62 € |
| | | Sevofluran Aufrechterhaltungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 8,18 – 50,25 € |
| | | Desfluran Aufrechterhaltungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 5,85 – 23,38 € |
| | | Isofluran Aufrechterhaltungsphase | Hochspezialisierte Subpopulation | 13,92 – 49,24 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe der Kosten pro Prozedur | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die Dosis von Remimazolam muss für den jeweiligen Patienten individuell titriert werden, um eine wirksame Dosis zu erhalten, mit der die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird und Nebenwirkungen minimiert werden (siehe Tabelle 1-13). Bei Bedarf können zusätzliche Dosen angewendet werden, um die gewünschte Sedierungstiefe zu induzieren oder aufrechtzuerhalten. Vor der Anwendung zusätzlicher Dosen sollten mindestens 2 Minuten verstreichen, um die sedierende Wirkung vollständig beurteilen zu können. Wenn mit 5 Dosen Remimazolam innerhalb von 15 Minuten nicht die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird, ist die zusätzliche oder alleinige Gabe eines weiteren Sedativums zu erwägen. Remimazolam ist mit einem schnellen Einsetzen und Abklingen der Sedierung assoziiert. In klinischen Prüfungen wurde die tiefste Sedierung 3 - 3,5 Minuten nach dem ersten Bolus erreicht, und die Patienten wurden 12 – 14 Minuten nach der letzten Remimazolam-Dosis vollständig wach. Gleichzeitig angewendete Opioid-Arzneimittel erhöhen bekanntermaßen die sedierende Wirkung von Remimazolam und dämpfen die Ventilationsantwort auf eine Stimulation mit Kohlendioxid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Dosierungsleitfaden für Erwachsene*

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

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

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

Körperlicher Zustand nach der American Society of Anesthesiologists (ASA)

Besondere Patientengruppen

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

Ältere Patienten und Patienten mit ASA III-IV reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkungen von Sedativa. Vor der Anwendung von Remimazolam ist daher eine sorgfältige Beurteilung des Gesamtzustands von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder Patienten mit ASA III-IV, insbesondere Patienten mit niedrigem Körpergewicht (< 50 kg), bei der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Entscheidung über individuelle Dosisanpassungen für diese Patienten besonders relevant (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Instabile Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungKardiorespiratorische Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Remimazolam wurde über kardiorespiratorische Nebenwirkungen berichtet, einschließlich Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie. Die Anwendung von Remimazolam kann mit einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz (um 10 bis 20 Schläge pro Minute) bereits 30 Sekunden nach Beginn der Dosisgabe (entsprechend dem Zeitpunkt der Remimazolam-Höchstkonzentration) einhergehen, bevor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dieser ca. 30 Minuten nach Ende der Gabe abklingt. Dieser Anstieg der Herzfrequenz fällt mit einem Abfall des Blutdrucks zusammen und kann die QT-Korrektur für die Herzfrequenz durcheinanderbringen, was zu einer geringfügigen Verlängerung der nach Fridericia korrigierten QT-Zeit (QTcF) in den ersten Minuten nach der Dosisgabe führt. Besondere Aufmerksamkeit ist bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren), bei Patienten mit eingeschränkter Atem- und/oder Herzfunktion oder bei Patienten mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden

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

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

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

Chronische Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

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

Überwachung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erholen (siehe Abschnitt 5.1), sich aber der Tatsache bewusst sein, dass sich dies von Patient zu Patient unterscheiden kann. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, bis sie sich nach Ansicht des Arztes ausreichend erholt haben.

Amnesie

Remimazolam kann eine anterograde Amnesie auslösen. Eine längere anhaltende Amnesie kann bei ambulanten Patienten, bei denen eine Entlassung nach dem Eingriff geplant ist, ein Problem darstellen. Nach Erhalt von Remimazolam sind Patienten zu untersuchen und von Ihrem Arzt nur nach angemessener Beratung und mit ausreichender Unterstützung aus dem Krankenhaus oder der Praxis zu entlassen.

Leberfunktionsstörung

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

Myasthenia gravis

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

Drogenmissbrauch und körperliche Abhängigkeit

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

Sonstige Bestandteile*Dextran*

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenPharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

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

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung und Atemdepression führen. Patienten sind im Hinblick auf eine etwaige Atemdepression und die Sedierungstiefe zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Byfavo und sein Metabolit (CNS7054) in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Remimazolam und CNS7054 in die Muttermilch übergehen (für Details, siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist die Anwendung von Remimazolam bei stillenden Müttern zu vermeiden. Wenn die Notwendigkeit zur Anwendung von Remimazolam besteht, wird empfohlen, das Stillen nach der Anwendung 24 Stunden lang zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Remimazolam auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden im Zusammenhang mit der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Remimazolam-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Remimazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vor dem Erhalt von Remimazolam ist der Patient zu warnen, bis zur vollständigen Erholung kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Ein Arzt sollte entscheiden, wann der Patient nach Hause entlassen werden oder seine normalen Aktivitäten wiederaufnehmen kann; für die Entscheidung sind die Daten zur Erholung der Patienten aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen heranzuziehen (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, dass der Patient bei der Rückkehr nach Hause nach der Entlassung entsprechende Beratung und Unterstützung erhält (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Remimazolam, die in kontrollierten klinischen Studien zur prozeduralen Sedierung sowie nach der Marktzulassung beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-14 Tabelle 1-14 aufgeführt, klassifiziert nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1-14: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| | |
|--|---|
| Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt | Anaphylaktische Reaktion |
| Erkrankungen des Nervensystems Häufig Häufig Gelegentlich | Kopfschmerzen Schwindelgefühl Somnolenz |
| Herzerkrankungen Häufig | Bradykardie ^{1*} |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--|--|
| Gefäßkrankungen Sehr häufig | Hypotonie ^{2*} |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig Gelegentlich | Atemdepression ^{3*} Schluckauf |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig Häufig | Übelkeit Erbrechen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Anwendungsstelle Gelegentlich Gelegentlich | Schüttelfrost Kältegefühl |

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

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

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

* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen Hypotonie, Atemdepression und Bradykardie stellen medizinische Konzepte da, die eine Gruppe von Ereignissen umfassen (siehe Fußnoten 1–3 unter Tabelle 1-15/Tabelle 1-14); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-15 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 1-15: Ausgewählte Nebenwirkungen

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

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA III-IV

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Maßnahmen bei Überdosierung

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

Flumazenil, ein spezifischer Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, ist für die vollständige oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

teilweise Aufhebung der sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen angezeigt und kann in Situationen angewendet werden, in denen eine Überdosierung mit Remimazolam bekannt ist oder vermutet wird.

Flumazenil ist als Ergänzung und nicht als Ersatz für eine korrekte Behandlung einer Benzodiazepin-Überdosierung vorgesehen. Flumazenil bewirkt lediglich eine Aufhebung der durch Benzodiazepin induzierten Wirkungen, nicht aber der Wirkungen anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, wie z. B. von Opioiden.

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

Anwendungsgebiet B: Allgemeinanästhesie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remimazolam darf nur in Krankenhäusern oder angemessen ausgestatteten Tageskliniken von in Anästhesie ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Kreislauf- und Atemfunktionen sollten ständig überwacht werden (z. B. Elektrokardiographie (EKG), Pulsoximetrie), und Einrichtungen zur Erhaltung freier Atemwege, künstliche Beatmung und andere Wiederbelebungseinrichtungen sollten jederzeit sofort zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosis von Byfavo sollte auf der Grundlage der Reaktion des Patienten und der verwendeten Prämedikation individuell angepasst werden. In der Regel werden zusätzliche Opioidanalgetika in Kombination mit Byfavo verabreicht.

Einleitung der Anästhesie

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

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die Anästhesie wird durch die Verabreichung von Remimazolam als Dauerinfusion aufrechterhalten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Besondere Patientengruppen

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

Ältere Patienten und Patienten mit ASA III–IV reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkungen von Anästhetika. Vor der Anwendung von Remimazolam ist daher eine sorgfältige Beurteilung des Gesamtzustands von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder Patienten mit ASA III–IV, insbesondere Patienten mit niedrigem Körpergewicht (< 50 kg), bei der Entscheidung über individuelle Dosisanpassungen für diese Patienten besonders relevant (siehe Abschnitt 4.4) Die Anfangsdosis sollte im unteren Bereich angesetzt werden.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam bei Patienten, die sich einer intrakraniellen Operation unterziehen, und bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Störungen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierArt der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Instabile Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungKardiorespiratorische Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Remimazolam wurde über kardiorespiratorische Nebenwirkungen berichtet, einschließlich Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie. Die Anwendung von Remimazolam kann mit einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz (um 10 bis 20 Schläge pro Minute) bereits 30 Sekunden nach Beginn der Dosisgabe einhergehen. Dieser Anstieg der Herzfrequenz fällt mit einem Abfall des Blutdrucks zusammen und kann die QT-Korrektur für die Herzfrequenz durcheinanderbringen, was zu einer geringfügigen Verlängerung der nach Fridericia korrigierten QT-Zeit (QTcF) in den ersten Minuten nach der Dosisgabe führt. Besondere Aufmerksamkeit ist bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren), bei Patienten mit eingeschränkter Atem- und/oder Herzfunktion oder bei Patienten mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden

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

Gleichzeitiger Konsum von Alkohol / gleichzeitige Anwendung von zentralnervös (ZNS) dämpfenden Substanzen

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

Chronische Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Patienten, die eine chronische Therapie mit Benzodiazepinen (z. B. zur Behandlung von Insomnie oder Angststörungen) erhalten, können eine Toleranz gegenüber den sedierenden/hypnotischen Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Anästhesie zu erreichen. Eine ähnliche Wirkung kann auch bei anderen ZNS-dämpfenden Substanzen beobachtet werden. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu befolgen und eine Aufdosierung basierend auf dem Ansprechen des Patienten vorzunehmen, bis die gewünschte Anästhesietiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

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

Amnesie

Remimazolam kann eine anterograde Amnesie auslösen. Eine längere anhaltende Amnesie kann bei ambulanten Patienten, bei denen eine Entlassung nach dem Eingriff geplant ist, ein Problem darstellen. Nach Erhalt von Remimazolam sind Patienten zu untersuchen und von Ihrem Arzt nur nach angemessener Beratung und mit ausreichender Unterstützung aus dem Krankenhaus oder der Praxis zu entlassen.

Leberfunktionsstörung

Die klinischen Wirkungen können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der herabgesetzten Clearance ausgeprägter sein und länger andauern (siehe Abschnitt 5.2). Diese Patienten sind möglicherweise anfälliger für das Auftreten einer Atemdepression (siehe Abschnitt 4.8).

Myasthenia gravis

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

Zusammenfassung der Aussagen im DossierDrogenmissbrauch und körperliche Abhängigkeit

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

Delirium

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

Paradoxe Reaktionen

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

Verlängerte Wirkung des Arzneimittels

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält in jeder 50-mg-Durchstechflasche 198 mg Dextran 40. Dextrane können bei manchen Patienten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auslösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

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

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung und Atemdepression führen. Patienten sind im Hinblick auf eine etwaige Atemdepression und die Sedierungs-/Anästhesietiefe zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Byfavo und sein Metabolit (CNS7054) in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Remimazolam und CNS7054 in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist die Anwendung von Remimazolam bei stillenden Müttern zu vermeiden. Wenn die Notwendigkeit zur Anwendung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Remimazolam besteht, wird empfohlen, das Stillen nach Beendigung der Anwendung 24 Stunden lang zu unterbrechen.

Fertilität

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

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

Remimazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vor dem Erhalt von Remimazolam ist der Patient zu warnen, bis zur vollständigen Erholung kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Ein Arzt sollte entscheiden, wann der Patient nach Hause entlassen werden oder seine normalen Aktivitäten wiederaufnehmen kann. Es wird empfohlen, dass der Patient bei der Rückkehr nach Hause nach der Entlassung entsprechende Beratung und Unterstützung erhält (siehe Abschnitt 4.4)

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die intravenöses Remimazolam zur Allgemeinanästhesie erhielten, sind Hypotonie (51 %), Übelkeit (22,1 %), Erbrechen (15,2 %) und Bradykardie (12,8 %). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten von Hypotonie und Bradykardie entsprechend reagieren zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Remimazolam, die in kontrollierten klinischen Studien zur Allgemeinanästhesie beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-16 aufgeführt, klassifiziert nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| | |
|-------------------------------|--------------------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Nicht bekannt | Anaphylaktische Reaktion |
| Psychiatrische Erkrankungen | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen Hypotonie, Atemdepression und Bradykardie stellen medizinische Konzepte da, die eine Gruppe von Ereignissen umfassen (siehe Fußnoten 1–3 unter Tabelle 1-17); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-17 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 1-17: Ausgewählte Nebenwirkungen

| Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis | Leicht | Mittelschwer | Schwer |
|---|--------|--------------|--------|
| Bradykardie | | | |
| Bradykardie | 6,1 % | 3,7 % | 0,3 % |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | | |
|--|--------|-------|-------|
| Herzfrequenz erniedrig | 1,2 % | 0,6 % | 0 % |
| Hypotonie | | | |
| Blutdruck erniedrigt | 18 % | 2,1 % | 0 % |
| Hypotonie | 14,8 % | 9,7 % | 0,6 % |
| Mittlerer arterieller Druck erniedrigt | 3 % | 0,1 % | 0 % |
| Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs | 2,5 % | 0,6 % | 0 % |
| Atemdepression | | | |
| Sauerstoffsättigung erniedrigt | 3,7 % | 0,7 % | 0,3 % |
| Hypoxie | 3 % | 0,3 % | 0 % |

Sonstige besondere Patientengruppen*Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA III–IV**Kardiorespiratorische Nebenwirkungen*

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (62,4 % vs. 35,4 %), Atemdepression (11,6 % vs. 5,8 %) und Bradykardie (19 % vs. 4,5 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Außerdem wiesen Patienten mit ASA III–IV höhere Häufigkeiten für Hypotonie (70,2 % vs. 32,6 %), Atemdepression (15,7 % vs. 2,4 %) und Bradykardie (18,1 % vs. 6,9 %) auf als Patienten mit ASA I–II (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Verlängerte Sedierung

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter dem Begriff „Arzneimittelwirkung verlängert“ (11 % vs. 2,3 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Bei Patienten mit ASA III–IV war die Häufigkeit der verlängerten Arzneimittelwirkung ebenfalls höher (12,7 % vs. 1,2 %) als bei Patienten mit ASA I–II (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wird davon ausgegangen, dass sich eine Überdosierung mit Remimazolam symptomatisch in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen sowie in einem oder mehreren der folgenden Symptome äußern kann: Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression.

Maßnahmen bei Überdosierung

Die Vitalzeichen des Patienten sind zu überwachen, und unterstützende Maßnahmen sind, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert, einzuleiten, einschließlich der Sicherung freier Atemwege, Sicherstellung einer ausreichenden Beatmung und Legen eines adäquaten intravenösen Zugangs. Insbesondere erfordern die Patienten möglicherweise eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das Zentralnervensystem betreffender Wirkungen. Flumazenil, ein spezifischer Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, ist für die vollständige oder teilweise Aufhebung der sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen angezeigt und kann in Situationen angewendet werden, in denen eine Überdosierung mit Remimazolam bekannt ist oder vermutet wird. Flumazenil ist als Ergänzung und nicht als Ersatz für eine korrekte Behandlung einer Benzodiazepin-Überdosierung vorgesehen. Flumazenil bewirkt lediglich eine Aufhebung der durch Benzodiazepin induzierten Wirkungen, nicht aber der Wirkungen anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, wie z. B. von Opioiden. Mit Flumazenil behandelte Patienten sind über einen angemessenen Zeitraum nach der Behandlung auf erneute Sedierung, Atemdepression und andere Restwirkungen von Benzodiazepin zu überwachen. Da jedoch die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil etwa dieselbe ist wie die von Remimazolam, besteht nur ein geringes Risiko für eine erneute Sedierung nach der Gabe von Flumazenil.