

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Byfavo 20 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du bésylate de rémimazolam équivalant à 20 mg de rémimazolam.
Après reconstitution, chaque ml contient 2,5 mg de rémimazolam.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 79,13 mg de dextran 40 pour injection.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le rémimazolam est indiqué chez l'adulte pour la sédation lors de procédures à visée diagnostique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le rémimazolam ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés dans la sédation. Le patient doit être surveillé tout au long de l'intervention par un autre professionnel de la santé qui n'est pas impliqué dans le déroulement de l'intervention et dont la seule tâche consiste à surveiller le patient. Ce personnel doit être formé à la détection et à la prise en charge de l'obstruction des voies respiratoires, de l'hypoventilation et de l'apnée, y compris le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, la ventilation de soutien et la réanimation cardiovasculaire. Les fonctions respiratoire et cardiaque du patient doivent être surveillées en permanence. Des médicaments de réanimation et des équipements adaptés à l'âge et à la taille pour rétablir la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation par sac/valve/masque doivent être immédiatement disponibles. Un antagoniste de la sédation induite par les benzodiazépines (flumazénil) doit être immédiatement disponible à l'utilisation.

Posologie

La posologie de rémimazolam doit être ajustée individuellement par titration jusqu'à obtention d'une dose efficace permettant d'assurer le niveau de sédation souhaité et de minimiser les effets indésirables (voir tableau 1). Des doses supplémentaires peuvent être administrées si nécessaire pour induire ou maintenir le niveau de sédation souhaité. Il convient de compter au moins 2 minutes avant l'administration de toute dose supplémentaire afin d'évaluer pleinement l'effet sédatif. Si

L'administration de 5 doses de rémimazolam en 15 minutes n'induit pas le niveau de sédation souhaité, il convient d'envisager un sédatif supplémentaire ou d'en utiliser un autre. Le rémimazolam est associé à une sédation de début rapide et de courte durée. Lors des essais cliniques, le pic de sédation est survenu 3-3,5 minutes après le bolus initial et les patients ont retrouvé un état d'éveil complet 12-14 minutes après la dernière dose de rémimazolam.

L'utilisation des médicaments opioïdes administrés en association au rémimazolam augmentent son effet sédatif et diminuent la réponse ventilatoire à la stimulation du CO₂ (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau 1: Recommandations posologiques chez l'adulte*

	Adultes âgés de moins de 65 ans	Personnes âgées de 65 ans ou plus et/ou avec un score ASA# de III ou IV et/ou un poids corporel inférieur à 50 kg
Sédation avec un opioïde**	<p><u>Induction</u> Administrer l'opioïde* Attendre 1 à 2 minutes Dose initiale:</p> <p>Injection: 5 mg (2 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes</p> <p><u>Maintien / titration</u></p> <p>Injection: 2,5 mg (1 ml) sur 15 secondes</p> <p>La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 33 mg.</p>	<p><u>Induction</u> Administrer l'opioïde* Attendre 1 à 2 minutes Dose initiale:</p> <p>Injection: 2,5 à 5 mg (1 à 2 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes</p> <p><u>Maintien / titration</u></p> <p>Injection: 1,25 à 2,5 mg (0,5 à 1 ml) sur 15 secondes</p> <p>La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 17,5 mg.</p>
Sédation sans opioïde	<p><u>Induction</u></p> <p>Injection: 7 mg (2,8 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes</p> <p><u>Maintien / titration</u></p> <p>Injection: 2,5 mg (1 ml) sur 15 secondes</p> <p>La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 33 mg.</p>	<p><u>Induction</u></p> <p>Injection: 2,5 à 5 mg (1 à 2 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes</p> <p><u>Maintien / titration</u></p> <p>Injection: 1,25 à 2,5 mg (0,5 à 1 ml) sur 15 secondes</p> <p>La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 17,5 mg.</p>

* Pour l'administration aux patients prenant simultanément des opioïdes, des dépresseurs du SNC, de l'alcool ou des benzodiazépines, voir la rubrique 4.4.

** par exemple 50 microgrammes de fentanyl ou une dose réduite adaptée pour les patients âgés ou affaiblis. Pour les doses de fentanyl administrées dans les essais cliniques, voir la rubrique 5.1.

American Society of Anesthesiologists

Populations particulières

Personnes âgées, patients présentant un score ASA de III ou IV et patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg

Les patients âgés et les patients présentant un score ASA de III ou IV peuvent être plus sensibles aux effets des sédatifs. Avant l'administration de rémimazolam, une évaluation minutieuse de l'état général des patients âgés de 65 ans ou plus et/ou présentant un score ASA de III ou IV, en particulier

ceux de faible poids corporel (<50 kg), est par conséquent particulièrement pertinente lorsqu'il s'agit de décider d'ajustements posologiques individualisés pour ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, quel que soit le degré d'insuffisance rénale (y compris chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire [DFG] est inférieur à 15 ml/min).

Insuffisance hépatique

L'enzyme de métabolisation (carboxylestérase-1 [CES-1]) du rémimazolam est principalement située dans le foie et la clairance du rémimazolam est proportionnellement affectée en fonction du stade d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (scores de Child-Pugh 5 et 6) ou modérée (scores de Child-Pugh 7 à 9). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (scores de Child-Pugh de 10 à 15; données obtenues auprès de 3 sujets seulement lors des essais cliniques), les effets cliniques peuvent être plus marqués et durer plus longtemps que chez les sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais une attention particulière est recommandée lors de l'administration des doses de titration et le rémimazolam doit être augmenté de façon très progressive jusqu'à obtenir un effet chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du rémimazolam chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le rémimazolam est administré par voie intraveineuse. Le rémimazolam doit être reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration et pour l'administration avec d'autres liquides, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Myasthénie grave non équilibrée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions indésirables cardiorespiratoires

Des effets indésirables cardiorespiratoires ont été signalés lors de l'utilisation du rémimazolam, notamment une dépression respiratoire, une bradycardie et de l'hypotension. L'administration de rémimazolam peut être associée à une augmentation transitoire du rythme cardiaque (10 à 20 battements par minute), commençant dès 30 secondes après le début de l'administration de la dose (correspondant à la concentration maximale de rémimazolam) et se résolvant environ 30 minutes après la fin de l'administration. Cette augmentation de la fréquence cardiaque coïncide avec une diminution de la tension artérielle et elle peut modifier la correction de l'intervalle QT pour la fréquence cardiaque, se traduisant par un léger allongement de l'intervalle QTcF dans les premières minutes suivant l'administration.

Une attention particulière est requise pour les patients âgés (≥ 65 ans), pour les patients présentant une insuffisance respiratoire et/ou cardiaque ou pour les patients dont l'état général est dégradé (voir rubrique 4.2).

Prise concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de rémimazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Chez les patients utilisant des opioïdes à long terme, la prudence est recommandée; une atténuation de ces effets ne doit pas être présumée. Voir la rubrique «Surveillance» ci-dessous.

Prise concomitante d'alcool / Dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de rémimazolam et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Il convient d'éviter de consommer de l'alcool pendant les 24 heures précédant l'administration de rémimazolam. Une telle utilisation concomitante est susceptible d'accroître les effets cliniques du rémimazolam, pouvant comporter une sédation sévère ou une dépression respiratoire cliniquement significative. Voir la rubrique «Surveillance» ci-dessous.

Utilisation chronique de benzodiazépines

Les patients recevant un traitement chronique par benzodiazépines (indiqué par exemple en cas d'insomnie ou de troubles anxieux) peuvent développer une tolérance aux effets sédatifs du rémimazolam. Par conséquent, une dose cumulée de rémimazolam plus élevée peut être nécessaire pour obtenir le niveau de sédation souhaité. Il est recommandé de suivre le schéma de titration de la rubrique 4.2 et d'augmenter la dose en fonction de la réponse du patient à la sédation, jusqu'à ce que la profondeur de sédation souhaitée soit atteinte. Voir la rubrique «Surveillance» ci-dessous.

Surveillance

Le rémimazolam ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés en matière de sédation et qui ne participent pas au déroulement de l'intervention, dans un cadre entièrement équipé pour la surveillance et le soutien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires. Le personnel chargé de son administration doit être formé de manière adéquate à la reconnaissance et à la prise en charge des réactions indésirables attendues, y compris la réanimation respiratoire et cardiaque (voir rubrique 4.2). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant et après l'intervention pour vérifier les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Le médecin doit également connaître le temps qui a été nécessaire aux patients dans les essais cliniques pour se rétablir des effets du rémimazolam et de l'opioïde concomitant (voir rubrique 5.1), tout en étant conscient du fait que ce délai peut varier d'un patient à l'autre. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit jusqu'à ce que le professionnel de santé les juge suffisamment rétablis.

Amnésie

Le rémimazolam peut entraîner une amnésie antérograde. Une amnésie, si elle est prolongée, peut présenter des problèmes chez les patients ambulatoires, dont la sortie est prévue à la suite d'une intervention. Après avoir reçu du rémimazolam, les patients doivent être évalués et autorisés à quitter l'hôpital ou le cabinet de consultation par leur médecin, uniquement avec les conseils et le soutien appropriés.

Insuffisance hépatique

Les effets cliniques peuvent être plus prononcés et plus longs chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en raison d'une clairance réduite (voir rubrique 5.2). Une attention particulière doit être accordée lors de l'administration des doses de titration (voir rubrique 4.2). Ces patients peuvent être plus sensibles à une dépression respiratoire (voir rubrique 4.8).

Myasthénie grave

Des précautions particulières doivent être prises lors de l'administration de rémimazolam à un patient atteint de myasthénie grave.

Usage abusif et dépendance physique

Le rémimazolam présente un potentiel d'abus et de dépendance. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription ou de l'administration de rémimazolam en cas de présence d'un risque accru de mésusage ou d'abus.

Excipients

Dextran

Ce médicament contient 79,13 mg de dextran 40 pour injection dans chaque flacon. Les dextrans peuvent provoquer des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes chez certains patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

Le rémimazolam est métabolisé par la carboxylestérase [CES] de type 1A. Aucune étude d'interaction médicamenteuse *in vivo* n'a été menée. Les données *in vitro* sont résumées dans la rubrique 5.2.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Augmentation de la sédation associée aux dépresseurs du SNC et aux opioïdes

L'administration concomitante de rémimazolam avec des opioïdes et des dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, est susceptible d'entraîner une sédation et une dépression cardiorespiratoire accrues. Les substances concernées comprennent notamment les opioïdes (utilisés en tant qu'analgésiques, antitussifs ou traitements de substitution), les antipsychotiques, les autres benzodiazépines (utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques), les barbituriques, le propofol, la kétamine, l'étomidate; les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H1 non récents et les médicaments antihypertenseurs d'action centrale.

L'utilisation concomitante de rémimazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde et une dépression respiratoire. Les patients doivent être surveillés pour vérifier l'absence de dépression respiratoire et la profondeur de la sédation (voir rubriques 4.2 et 4.4).

La consommation d'alcool doit être évitée pendant les 24 heures qui précèdent l'administration de rémimazolam car elle peut sensiblement renforcer l'effet sédatif du rémimazolam (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées (moins de 300 grossesses) concernant l'utilisation du rémimazolam chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en matière de toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Byfavo pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le rémimazolam et son principal métabolite (CNS7054) sont excrétés dans le lait maternel humain. Chez les animaux, les données toxicologiques disponibles ont mis en évidence l'excrétion de rémimazolam et de CNS7054 dans le lait (pour obtenir des détails, voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu; par conséquent, l'administration de rémimazolam aux femmes allaitantes doit être évitée. Si l'administration de rémimazolam est nécessaire, il est conseillé d'interrompre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent l'administration.

Fertilité

Il n'y a pas de données humaines disponibles concernant les effets du rémimazolam sur la fertilité. Les études menées sur des animaux n'ont montré aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité associés au traitement par le rémimazolam (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le rémimazolam a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Avant de recevoir du rémimazolam, le patient doit être averti qu'il ne doit pas conduire de véhicule ni utiliser de machine avant d'être complètement rétabli. La décision visant à autoriser le patient à rentrer chez lui ou à reprendre ses activités normales doit être prise par un médecin, sur la base des données issues des essais cliniques pivot (voir rubrique 5.1). Il est recommandé de fournir au patient les conseils et l'aide nécessaires lorsqu'il regagne son domicile après sa sortie (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant du rémimazolam par voie intraveineuse sont l'hypotension (37,2 %), la dépression respiratoire (13,1 %) et la bradycardie (6,8 %). Des précautions de sécurité doivent être prises pour prendre en charge la survenue de ces effets indésirables dans la pratique clinique (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables associés au rémimazolam administré par voie intraveineuse observés lors d'essais cliniques contrôlés dans le cadre d'une sédation procédurale et pendant le suivi post-AMM sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2: Tableau récapitulatif des effets indésirables

Affection du système immunitaire Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du système nerveux Fréquent Fréquent Peu fréquent	Céphalées Sensation vertigineuse Somnolence
Troubles cardiaques Fréquent	Bradycardie ^{1*}
Affections vasculaires Très fréquent	Hypotension ^{2*}
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent Peu fréquent	Dépression respiratoire ^{3*} Hoquet
Troubles gastro-intestinaux Fréquent Fréquent	Nausées Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquent Peu fréquent	Frissons Sensation de froid

¹ La bradycardie comprend les événements identifiés suivants: bradycardie, bradycardie sinusale et fréquence cardiaque diminuée.

² L'hypotension comprend les événements identifiés suivants: hypotension, hypotension diastolique, pression artérielle diminuée, pression artérielle systolique diminuée et pression artérielle diastolique diminuée.

³ La dépression respiratoire comprend les événements identifiés suivants: hypoxie, fréquence respiratoire diminuée, acidose respiratoire, bradypnée, dyspnée, saturation en oxygène diminuée, bruits respiratoires anormaux, hypopnée, dépression respiratoire et détresse respiratoire.

* Voir «Description d'effets indésirables sélectionnés»

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les effets indésirables signalés que sont l'hypotension, la dépression respiratoire et la bradycardie représentent des concepts médicaux qui englobent un groupe d'événements (voir les notes de bas de page 1 à 3 figurant sous le tableau 2); l'incidence de ceux signalés chez au moins 1 % des patients ayant reçu du rémimazolam est présentée dans le tableau 3 ci-dessous par niveau de gravité:

Tableau 3: Effets indésirables sélectionnés

Effets indésirables Terme de l'événement signalé	Léger	Modéré	Sévère
Bradycardie			
Bradycardie	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotension			
Hypotension	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Hypotension diastolique	8,7 %	0	0
Dépression respiratoire			
Hypoxie	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Fréquence respiratoire diminuée	1,5 %	0,4 %	0

Autres populations particulières

Personnes âgées et/ou patients présentant un score ASA de III-IV

Dans les essais contrôlés portant sur la sédation lors de procédures à visée diagnostique, les patients âgés de 65 ans ou plus présentaient une fréquence plus élevée d'événements regroupés sous les termes d'hypotension (47,0 % contre 33,3 %) et de dépression respiratoire (22,8 % contre 9,0 %) que les patients âgés de moins de 65 ans. Les patients ayant un score ASA de III ou IV ont également présenté des fréquences plus élevées d'hypotension (43,6 % contre 35,6 %) et de dépression respiratoire (17,6 % contre 11,8 %) que les patients présentant un score ASA de I ou II. L'âge plus avancé et un score ASA plus élevé n'étaient pas associés à une fréquence plus élevée de bradycardie. Voir également les rubriques 4.2 et 4.4.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Une dépression respiratoire (hypoxie/saturation en oxygène diminuée) a été signalée chez 2 des 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, et chez un des 3 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, inclus dans un essai spécifique évaluant les effets du rémimazolam sur l'insuffisance hépatique. Voir également rubrique 4.2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté par le biais du système national de déclaration figurant à [l'annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes attendus d'un surdosage de rémimazolam consistent en une augmentation de ses effets pharmacologiques, pouvant se présenter sous la forme d'un ou plusieurs des signes et symptômes suivants: sensations vertigineuses, confusion, endormissement, vision trouble ou nystagmus, agitation, faiblesse, hypotension, bradycardie, dépression respiratoire et coma.

Prise en charge du surdosage

Les signes vitaux du patient doivent être surveillés et des mesures de soutien doivent être mises en place en fonction de l'état clinique du patient, notamment en sécurisant les voies respiratoires, en assurant une ventilation adéquate et en établissant un accès intraveineux adéquat. Les patients peuvent avoir besoin, en particulier, d'un traitement symptomatique des effets cardiorespiratoires ou des effets sur le système nerveux central.

Le flumazénil, un antagoniste spécifique des récepteurs des benzodiazépines, est indiqué pour la réversion complète ou partielle des effets sédatifs des benzodiazépines et peut être utilisé dans les situations où un surdosage de rémimazolam est connu ou suspecté.

Le flumazénil est destiné à être utilisé en complément de la prise en charge adéquate du surdosage de benzodiazépine, pas en remplacement de celle-ci. Le flumazénil neutralisera uniquement les effets induits par les benzodiazépines; il ne permettra pas de neutraliser les effets d'autres médicaments concomitants, par exemple ceux des opioïdes.

Les patients traités par le flumazénil doivent faire l'objet d'un suivi pendant une période suffisamment longue après le traitement afin de déceler l'éventuelle réapparition d'une sédation, d'une dépression respiratoire et d'autres effets résiduels des benzodiazépines. Cependant, la demi-vie d'élimination du flumazénil étant approximativement identique à celle du rémimazolam, le risque de resédation après l'administration de flumazénil est faible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Psycholeptiques, hypnotiques et sédatifs, code ATC: N05CD14.

Mécanisme d'action

Le rémimazolam est un sédatif de type benzodiazépine à action ultra-courte. Les effets du rémimazolam sur le SNC dépendent de la dose administrée par voie intraveineuse et de la présence ou non d'autres médicaments. Le rémimazolam se lie aux sites benzodiazépine des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A [GABA_A] avec une affinité élevée, tandis que son métabolite, l'acide carboxylique (CNS7054), présente une affinité environ 300 fois plus faible pour ces récepteurs. Le rémimazolam ne présente pas de sélectivité claire aux sous-types de récepteur GABA_A.

Effets pharmacodynamiques

L'effet pharmacodynamique primaire du rémimazolam est la sédation.

Une sédation a été observée dès l'administration de doses de 0,05 à 0,075 mg/kg en bolus unique chez de jeunes adultes sains, avec un début de sédation commençant une à 2 minutes après l'administration. L'induction d'une sédation légère à modérée est associée à des taux plasmatiques d'environ 0,2 µg/ml. Une perte de conscience est observée à des doses de 0,1 mg/kg (personnes âgées) ou 0,2 mg/kg (jeunes adultes sains) et associée à des concentrations plasmatiques d'environ 0,65 µg/ml. La profondeur, la durée et la récupération après sédation sont dose-dépendantes. L'état d'éveil complet pour 0,075 mg/kg de rémimazolam était observé après 10 minutes.

Le rémimazolam peut entraîner une amnésie antérograde après l'administration, qui empêche les patients de se souvenir des événements survenus pendant l'intervention. Les données du questionnaire Brice concernant 743 patients traités par rémimazolam, évalués 10 minutes après que le patient soit totalement éveillé et un jour après l'intervention, montrent que 76 % des patients n'avaient aucun souvenir de l'intervention.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du rémimazolam a été basée sur les données de deux études pivot CNS7056-006 et CNS7056-008 chez des patients adultes (âgés de 18 à 95 ans) présentant un score ASA de I à III et qui devaient subir, respectivement, une coloscopie ou une bronchoscopie. La base de données relative à la sécurité du rémimazolam comprenait en outre un essai spécifique de sécurité et d'efficacité mené auprès de patients présentant un score ASA de III/IV, CNS7056-015.

Les essais CNS7056-006 et CNS7056-008 sont deux essais cliniques randomisés de phase 3, réalisés en double aveugle, contrôlés versus placebo et comparateur actif, menés chez des patients adultes subissant respectivement une coloscopie et une bronchoscopie. Tous les patients ont reçu du fentanyl pour l'analgésie avant et pendant l'intervention (50 ou 75 µg ou une dose réduite pour les patients âgés/affaiblis et des doses supplémentaires de 25 µg à au moins 5 minutes d'intervalle, selon les besoins, mais ne dépassant pas 200 µg). Les patients ont été randomisés pour recevoir du rémimazolam, du midazolam dosé selon la posologie locale approuvée aux États-Unis, ou un placebo avec une dose de midazolam d'urgence à la discrétion de l'investigateur.

Les groupes sous rémimazolam et placebo étaient en double aveugle, tandis que le bras midazolam était en ouvert, en raison des différences de schéma posologique pour le midazolam. Après un prétraitement par fentanyl destiné à garantir une analgésie, les patients ont reçu une dose initiale de 5,0 mg (2 ml) de rémimazolam ou un placebo correspondant sur une minute ou 1,75 mg de midazolam sur 2 minutes (ou 1,0 mg de midazolam pour les patients âgés de 60 ans ou plus, affaiblis ou atteints de maladies chroniques). Pour les bras rémimazolam et placebo, des doses supplémentaires de 2,5 mg (1 ml) à au moins 2 minutes d'intervalle ont été autorisées jusqu'à obtention d'une sédation adéquate, et si nécessaire pour la maintenir. Pour le midazolam, des doses supplémentaires de 1,0 mg sur 2 minutes avec un intervalle de 2 minutes entre les doses (ou 0,5 mg pour les patients âgés de plus de 60 ans, affaiblis ou souffrant d'une maladie chronique) ont été autorisées pour obtenir et maintenir une sédation adéquate.

Le nombre de doses complémentaires et les doses totales de rémimazolam, de midazolam d'urgence et de fentanyl administrées sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4: Nombre de doses complémentaires et doses totales de rémimazolam, de midazolam d'urgence et de fentanyl dans les essais cliniques de phase 3 avec le rémimazolam administré par voie intraveineuse (Ensemble de sécurité)

Paramètre (moyenne ± écart- type)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Rémimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Placebo (midazolam d'urgence) (N=60)	Rémimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam d'urgence) (N=59)
Nombre de doses complémentaires du médicament à l'étude	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Doses totales du médicament à l'étude [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Doses totales de midazolam d'urgence [mg]	0,3 ± 2,1	3,2 ± 4,0	6,8 ± 4,2	1,3 ± 3,5	2,6 ± 3,0	5,9 ± 3,7
Doses totales de fentanyl [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

L'ensemble de sécurité comprend tous les patients randomisés qui reçoivent une quantité quelconque du médicament à l'étude.

Le critère principal, à savoir le succès de l'intervention, a été défini comme la satisfaction de tous les critères suivants:

- Achèvement de la procédure de coloscopie/bronchoscopie, ET
- Aucun besoin de sédatif d'urgence, ET
- Pas besoin de plus de 5 doses du médicament étudié dans une période de 15 minutes (pour le midazolam: pas besoin de plus de 3 doses dans une période de 12 minutes).

Des taux de réussite statistiquement nettement plus élevés ont été observés pour la différence entre le rémimazolam et le placebo ($p < 0,0001$; tableau 5 et tableau 6). Les comparaisons entre le rémimazolam et le midazolam sont descriptives et aucun test statistique n'a été effectué. Dans l'essai clinique spécifique de sécurité et d'efficacité mené chez des patients présentant un score ASA de III/IV, CNS7056-015, des résultats similaires ont été observés, le taux de réussite de l'intervention étant de 27/32 (84,4 %) pour le rémimazolam, et de 0 % pour le placebo.

Tableau 5: Taux de réussite de l'intervention dans les essais cliniques de phase 3 avec le rémimazolam administré par voie intraveineuse pour une durée d'intervention inférieure à 30 minutes (ensemble en intention de traiter)

Essai	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Rémimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Placebo (midazolam d'urgence) (N=58)	Rémimazolam (N=280)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam d'urgence) (N=58)
Intervention réussie [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Échec de l'intervention [N (%)]	25 (8,4 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Médicaments sédatifs d'urgence pris [N]	9	63	55	38	37	53
Excès de doses administrées dans les délais [N]	17	55	42	10	10	10
Intervention non achevée [N]	7	2	1	9	5	3

L'ensemble de l'analyse en intention de traiter comprend tous les patients qui ont été randomisés.

Tableau 6: Taux de réussite de l'intervention dans les essais cliniques de phase 3 avec du rémimazolam administré par voie intraveineuse pendant une durée d'intervention ≥ 30 minutes (ensemble en intention de traiter)

Essai	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Rémimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (midazolam d'urgence) (N=2)	Rémimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (midazolam d'urgence) (N=5)
Intervention réussie [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Échec de l'intervention [N (%)]	1 (100 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Médicaments sédatifs d'urgence pris [N]	1	3	2	11	2	4
Excès de doses administrées dans les délais [N]	1	1	2	4	0	0
Intervention non achevée [N]	0	0	0	0	0	0

L'ensemble de l'analyse en intention de traiter comprend tous les patients qui ont été randomisés.

Le profil de délai d'action et de récupération du rémimazolam a été caractérisé par des critères d'évaluation secondaires de temps jusqu'à événement, évalués dans les deux essais de phase 3 CNS7056-006 et CNS7056-008. Le temps nécessaire pour le début de l'intervention était plus court ($p < 0,01$) dans le groupe rémimazolam que dans le groupe placebo (midazolam d'urgence) (tableau 7). Le temps de récupération est présenté en fonction de la durée de l'intervention (tableaux 8 et 9).

Tableau 7: Temps jusqu'au début de l'intervention dans les essais cliniques de phase 3 avec le rémimazolam administré par voie intraveineuse (ensemble en intention de traiter)

Essai	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Rémimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam d'urgence)	Rémimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam d'urgence)
Nombre de patients analysés	296	102	60	300	68	60
Médiane (IC de 95 %)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0; 20,0)	19,5 (18,0; 21,0)	4,1 (4,0; 4,8)	15,5 (13,8; 16,7)	17,0 (16,0; 17,5)
Min, max	0; 26	3; 32	11; 36	1; 41	3; 53	4; 29

L'ensemble de l'analyse en intention de traiter inclut tous les patients qui ont été randomisés.

Tableau 8: Temps jusqu'à récupération dans les essais cliniques de phase 3 avec le rémimazolam administré par voie intraveineuse pour une durée d'intervention <30 minutes (ensemble en intention de traiter)

Essai	CNS7056-006			CNS7056-008		
Bras de traitement	Rémimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam d'urgence)	Rémimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam d'urgence)
Temps écoulé depuis la dernière dose jusqu'à l'état d'éveil complet ¹ (minutes)						
Nombre de patients analysés	284	97	57	268	63	54
Médiane (IC de 95 %)	13,0 (13,0; 14,0)	23,0 (21,0; 26,0)	29,0 (24,0; 33,0)	10,3 (9,8; 12,0)	18,0 (11,0; 20,0)	17,5 (13,0; 23,0)
Min, max	3; 51	5; 68	9; 81	1; 92	2; 78	5; 119
Temps écoulé depuis la dernière dose jusqu'à la sortie ² (minutes)						
Nombre de patients analysés	294	98	58	260	62	53
Médiane (IC de 95 %)	51,0 (49,0; 54,0)	56,5 (52,0; 61,0)	60,5 (56,0; 67,0)	62,5 (60,0; 65,0)	70,0 (68,0; 87,0)	85,0 (71,0; 107,0)
Min, max	19; 92	17; 98	33; 122	15; 285	27; 761	40; 178
Temps écoulé depuis la dernière dose jusqu'au retour à la normale ³ (heures)						
Nombre de patients analysés	292	95	54	230	56	46
Médiane (IC de 95 %)	3,2 (3,0; 3,5)	5,7 (4,5; 6,9)	5,3 (3,3; 7,2)	5,4 (4,6; 6,2)	7,3 (5,2; 16,4)	8,8 (6,7; 17,0)
Min, max	0; 77	1; 34	1; 23	0; 46	1; 35	2; 30

Remarque ¹: L'état d'éveil complet s'entend comme étant la première de trois mesures consécutives obtenant une valeur de 5 au score MOAA/S après le temps d'initiation de la dernière dose du médicament à l'étude ou du médicament d'urgence.

Remarque ²: Le temps écoulé jusqu'à la sortie a été déterminé par un test de marche.

Remarque ³: La date et l'heure du «retour à la normale» du point de vue subjectif du patient ont été enregistrées par contact téléphonique par l'infirmier/ère responsable de l'étude le jour 4 (+3/-1 jours) après l'intervention.

L'ensemble de l'analyse en intention de traiter comprend tous les patients qui ont été randomisés.

Tableau 9: Temps jusqu'à récupération dans les essais cliniques de phase 3 avec le rémimazolam administré par voie intraveineuse pour une durée d'intervention ≥ 30 minutes (ensemble en intention de traiter)

Essai	CNS7056-006			CNS7056-008		
Bras de traitement	Rémimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam d'urgence)	Rémimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam d'urgence)
Temps écoulé depuis la dernière dose jusqu'à l'état d'éveil complet ¹ (minutes)						
Nombre de patients analysés	1	3	2	30	4	5
Médiane (IC de 95 %)	6,0 (s.o.)	27,0 (25,0; 28,0)	22,5 (21,0; 24,0)	34,8 (16,2; 47,4)	26,1 (16,0; 42,0)	48,0 (22,0; 123,0)
Min, max	6; 6	25; 28	21; 24	4; 114	16; 42	22; 123
Temps écoulé depuis la dernière dose jusqu'à la sortie ² (minutes)						
Nombre de patients analysés	1	3	2	29	4	5
Médiane (IC de 95 %)	58,0 (s.o.)	66,0 (58,0; 74,0)	60,0 (52,0; 68,0)	83,0 (72,0; 103,0)	63,5 (38,0; 98,0)	95,0 (73,0; 157,0)
Min, max	58; 58	58; 74	52; 68	26; 165	38; 98	73; 157
Temps écoulé depuis la dernière dose jusqu'au retour à la normale ³ (heures)						
Nombre de patients analysés	1	3	2	19	4	3
Médiane (IC de 95 %)	3,3 (s.o.)	8,1 (7,0; 14,4)	5,2 (4,6; 5,8)	16,7 (4,7; 21,0)	2,7 (0,9; 5,1)	9,1 (3,6; 37,0)
Min, max	3; 3	7; 14	5; 6	3; 38	1; 5	4; 37

Remarque ¹: L'état d'éveil complet est défini comme étant la première de trois mesures consécutives obtenant une valeur de 5 au score MOAA/S après le temps d'initiation de la dernière dose du médicament à l'étude ou du médicament d'urgence.

Remarque ²: Le temps écoulé jusqu'à la sortie a été déterminé par un test de marche.

Remarque ³: La date et l'heure du «retour à la normale» du point de vue subjectif du patient ont été enregistrées par contact téléphonique par l'infirmier/ère responsable de l'étude le jour 4 (+3/-1 jours) après l'intervention.

L'ensemble de l'analyse en intention de traiter inclut tous les patients qui ont été randomisés.

s.o.: sans objet

Sécurité clinique

Dans les interventions de moins de 30 minutes, l'incidence des événements indésirables apparus sous traitement était respectivement de 80,9 %, 90,8 % et 82,3 % dans le groupe rémimazolam, midazolam et placebo. Au cours des interventions de 30 minutes ou plus, l'incidence des événements indésirables apparus sous traitement était de 87,1 % dans le groupe rémimazolam et de 100 % dans les groupes midazolam et placebo.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec Byfavo pour la sédation dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le rémimazolam est un ester qui est rapidement converti en un métabolite inactif, l'acide carboxylique (CNS7054), par l'action de l'enzyme CES-1, principalement située dans le foie. Pour des informations sur les relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, voir la rubrique 5.1.

Absorption

Le rémimazolam est administré par voie intraveineuse.

Distribution

Le volume de distribution du rémimazolam (V_z) est de 0,9 l/kg. Le rémimazolam et son métabolite principal (CNS7054) se lient modérément (~90 %) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation

La principale voie du métabolisme du rémimazolam est la conversion en CNS7054, qui est ensuite, dans une moindre mesure, métabolisé par hydroxylation et glucuronidation. La conversion en CNS7054 est médiée par les carboxylestérases hépatiques (essentiellement de type 1A), sans contribution significative des enzymes du cytochrome P450.

Les études *in vitro* ont permis d'établir que le rémimazolam ou le CNS7054 n'inhibent pas les isoenzymes du cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C8. Il n'y a pas d'induction des principales isoenzymes P450 inductibles 1A2, 2B6 et 3A4 chez l'être humain. Des études *in vitro* n'ont montré aucune influence cliniquement pertinente des inhibiteurs et substrats de la CES sur le métabolisme du rémimazolam. Le rémimazolam n'était pas un substrat significatif d'un groupe de transporteurs de médicaments à usage humain [OATP1B1, OATP1B3, BCRP et MDR1 (= glycoprotéine P)]. Il en va de même pour CNS7054, testé pour le MRP2-4. En revanche, le CNS7054 s'est avéré être un substrat de MDR1 et de BCRP. Aucune inhibition pertinente des transporteurs de médicaments à usage humain, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP ou MDR1, n'a été observée avec le rémimazolam ou le CNS7054.

Élimination

Le rémimazolam a une demi-vie de distribution moyenne ($t_{1/2\alpha}$) de 0,5 à 2 minutes et une demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2\beta}$) de 7 à 11 minutes. La clairance est élevée (68 ± 12 l/h) et n'est pas liée au poids corporel. Chez les sujets sains, au moins 80 % de la dose de rémimazolam est excrétée dans l'urine sous forme de CNS7054 dans les 24 heures. Seules des traces (<0,1 %) de rémimazolam inchangé sont détectées dans les urines.

Linéarité

Une dose de rémimazolam comparée à la concentration plasmatique maximale de rémimazolam (C_{\max}) et l'exposition totale ($ASC_{0-\infty}$) suggeraient une réponse proportionnelle à la dose chez les volontaires humains dans l'intervalle de doses de 0,01 à 0,5 mg/kg.

Population particulière

Personnes âgées

L'âge n'a pas d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques du rémimazolam administré pour la sédation pour actes à visée diagnostique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du rémimazolam n'a pas été altérée chez les patients atteints d'une atteinte rénale de stade léger à terminal ne nécessitant pas de dialyse (y compris les patients avec un DFG 15 ml/min) (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Une insuffisance grave de la fonction hépatique a entraîné une diminution de la clairance, résultant en une récupération prolongée après sédation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration unique et répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

La réaction indésirable suivante n'a pas été observée lors des études cliniques, mais a été observée chez des animaux ayant reçu la solution à des concentrations similaires à celle utilisée dans la pratique clinique:

Les lésions primaires dues à une irritation mécanique de la paroi du vaisseau pendant la procédure de ponction peuvent être aggravées par des concentrations de rémimazolam supérieures à 1 à 2 mg/ml (perfusion) ou supérieures à 5 mg/ml pendant l'administration du bolus.

Reproduction et développement

Les études de toxicité pour la reproduction réalisées à la dose maximale tolérée n'ont révélé aucune influence sur la fertilité masculine ou féminine et sur les paramètres de la fonction de reproduction. Dans des études d'embryotoxicité menées chez le rat et le lapin, même aux doses les plus élevées, qui présentaient une toxicité maternelle, seuls des effets embryotoxiques marginaux ont été observés (diminution du poids fœtal et légère augmentation de l'incidence des résorptions précoces et totales). Le rémimazolam et son principal métabolite sont excrétés dans le lait maternel des rats et des lapins. Le principal métabolite inactif CNS7054 a été détecté dans le plasma de lapereaux non sevrés. Cependant, on ignore si le rémimazolam est transféré par le lait à la progéniture allaitée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dextran 40 pour injection
Lactose monohydraté
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Byfavo est incompatible avec la solution pour perfusion de composé de lactate de sodium.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture

3 ans

Stabilité en cours d'utilisation, après reconstitution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température ambiante contrôlée comprise entre 20 °C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, les solutions doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de reconstitution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type 1 doté d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et d'un joint d'étanchéité (aluminium) muni d'un capuchon amovible bleu en polypropylène.

Présentation: boîte de 10 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Consignes d'utilisation

Byfavo doit être reconstitué dans en conditions d'asepsie avant administration.

Byfavo doit être reconstitué en ajoutant 8,2 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). La solution reconstituée est limpide, incolore à jaune pâle et pratiquement exempte de particules visibles; elle contient 2,5 mg/ml de rémimazolam. La solution doit être éliminée si des particules visibles ou une décoloration sont observées. Byfavo est à usage unique seulement. Une fois ouvert, le contenu du flacon doit normalement être utilisé immédiatement (rubrique 6.3). Pour les instructions d'administration, voir la rubrique 4.2.

Administration avec d'autres liquides

Lorsque Byfavo est reconstitué dans du chlorure de sodium (0,9 %), la compatibilité a été démontrée avec les solutions suivantes:

Glucose à 5 % en perfusion intraveineuse,

Solution pour perfusion de glucose à 20 % p/v,

Solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,45 % p/v et de glucose à 5 % p/v,

Chlorure de sodium 0,9 % en perfusion intraveineuse,

Solution de Ringer (chlorure de sodium 8,6 g/l, chlorure de potassium 0,3 g/l, chlorure de calcium dihydraté 0,33 g/l)

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Nederlands B.V.
Vogt 21

6422 RK Heerlen
Pays-Bas
Tél.: +800 4453 4453
Courrier électronique: info@paion.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 26 mars 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

PAION Nederlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Pays-Bas
Tél.: +800 4453 4453
Courrier électronique: info@paion.com

Autre contact:
ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation, conformément à la date de naissance internationale.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfique/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Byfavo 20 mg, poudre pour solution injectable
rémimazolam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du bésylate de rémimazolam équivalant à 20 mg de rémimazolam.
Concentration après reconstitution: 2,5 mg/ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: Dextran 40 pour injection, lactose monohydraté, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
Pour usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Lire la notice pour la durée de conservation du médicament reconstitué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Nederlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/0/00/000/001 boîte de 10 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon en verre de 12 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Byfavo 20 mg, poudre pour solution injectable
rémimazolam
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Après reconstitution: 2,5 mg/ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Byfavo 20 mg, poudre pour solution injectable rémimazolam

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Byfavo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Byfavo
3. Comment utiliser Byfavo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Byfavo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Byfavo et dans quels cas est-il utilisé

Byfavo est un médicament qui contient la substance active rémimazolam.

Le rémimazolam fait partie d'un groupe de substances connues sous le nom de benzodiazépines.

Byfavo est un sédatif administré avant un examen médical ou un acte médical pour que vous soyez détendu(e) et somnolent(e) [sédaté(e)].

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Byfavo

Byfavo ne doit pas vous être administré:

- si vous êtes allergique au rémimazolam ou à d'autres benzodiazépines (telles que le midazolam) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous présentez une forme non équilibrée par le traitement d'une affection appelée myasthénie grave (faiblesse musculaire) dans laquelle les muscles de la poitrine qui vous aident à respirer s'affaiblissent.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Byfavo si vous souffrez d'une maladie ou d'une affection sévère, et en particulier si:

- vous avez une pression artérielle très basse ou très élevée ou si vous avez tendance à vous évanouir
- vous avez des troubles cardiaques, en particulier un rythme cardiaque très lent et/ou irrégulier (arythmique)
- si vous avez des troubles respiratoires, notamment une difficulté respiratoire
- vous souffrez de troubles sévères du foie
- vous souffrez d'une affection appelée myasthénie grave, dans laquelle vos muscles sont affaiblis

Byfavo peut entraîner une perte temporaire de mémoire. Votre médecin évaluera votre état avant votre sortie de l'hôpital ou de la clinique et vous dispensera les conseils nécessaires.

Enfants et adolescents

Byfavo ne doit pas être administré à des patients âgés de moins de 18 ans étant donné qu'il n'a pas été testé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Byfavo

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier s'il s'agit:

- d'opioïdes (y compris les analgésiques tels que la morphine, le fentanyl et la codéine ou certains médicaments contre la toux ou des médicaments utilisés dans le cadre d'un traitement de substitution)
- d'antipsychotiques (médicaments destinés à traiter certaines maladies psychiatriques)
- d'anxiolytiques (tranquillisants ou médicaments qui réduisent l'anxiété)
- de médicaments qui provoquent une sédation (par exemple le temazépam ou le diazépam)
- d'antidépresseurs (médicaments pour traiter la dépression)
- de certains antihistaminiques (médicaments pour traiter les allergies)
- de certains antihypertenseurs (médicaments pour traiter l'hypertension)

Il est important d'avertir votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez d'autres médicaments, car l'utilisation simultanée de plusieurs médicaments peut modifier l'effet des médicaments concernés.

Byfavo avec de l'alcool

L'alcool peut modifier l'effet de Byfavo. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère:

- de la quantité d'alcool que vous consommez régulièrement ou si vous avez eu des problèmes de consommation d'alcool;
- si vous avez bu de l'alcool au cours des dernières 24 heures.

Ne buvez pas d'alcool pendant les 24 heures précédant l'administration de Byfavo.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas utiliser Byfavo si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être. Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous êtes enceinte ou si vous pensez que vous pourriez l'être.

Si vous allaitez, n'allaitez pas pendant les 24 heures qui suivent l'administration de ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Byfavo vous rend somnolent, distrait et affecte votre capacité de concentration. Même si ces effets s'estompent rapidement, vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition complète de ces effets. Demandez à votre médecin quand vous pourrez à nouveau conduire ou utiliser des machines.

Byfavo contient du dextran 40 pour injection

Ce médicament contient 79,13 mg de dextran 40 pour injection dans chaque flacon. Dans de rares cas, les dextrans peuvent provoquer des réactions allergiques sévères. En cas de difficultés respiratoires ou d'œdèmes, ou si vous vous sentez faible, demandez immédiatement une assistance médicale.

3. Comment utiliser Byfavo

Votre médecin décidera de la dose adaptée à votre cas.

Votre respiration, votre rythme cardiaque et votre tension artérielle seront surveillés pendant l'intervention et le médecin adaptera la dose si nécessaire.

Un médecin ou un(e) infirmier/ère vous administrera Byfavo par injection dans une veine (circulation sanguine) avant et pendant l'examen médical ou l'acte médical. Byfavo est mélangé à une solution saline stérile pour obtenir une solution avant utilisation.

Après l'intervention

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous surveillera pendant un certain temps après la sédation pour s'assurer que vous vous sentez bien et que vous êtes apte à rentrer chez vous.

Si trop de Byfavo vous a été administré

Si vous avez reçu trop de Byfavo, les symptômes suivants peuvent être observés:

- vous pouvez avoir des sensations d'étourdissement
- vous pouvez être confus
- vous pouvez avoir sommeil
- votre vue peut devenir floue ou vous pouvez avoir des mouvements involontaires des yeux (yeux qui dansent)
- vous pouvez être agité(e)
- vous pourriez vous sentir faible
- votre tension artérielle peut chuter
- votre rythme cardiaque peut ralentir
- votre respiration peut devenir lente et superficielle
- vous pouvez perdre connaissance

Votre médecin saura comment vous traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (*pouvant affecter plus de 1 personne sur 10*)

- Pression artérielle basse
- Respiration inhabituellement lente ou superficielle (et faible taux d'oxygène dans le sang)

Fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Maux de tête
- Sensation d'étourdissement
- Rythme cardiaque lent
- Nausées
- Vomissements

Peu fréquents (*pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100*)

- Envie de dormir
- Sensation de froid
- Frissons
- Hoquet

Fréquence indéterminée (*ne peut être estimée sur la base des données disponibles*)

- Réaction allergique sévère et soudaine

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Byfavo

Les professionnels de l'hôpital ou de la clinique sont responsables du stockage de ce médicament.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Byfavo

- La substance active est le rémimazolam. Chaque flacon contient du bésylate de rémimazolam équivalant à 20 mg de rémimazolam. Après reconstitution, chaque ml contient 2,5 mg de rémimazolam.
- Les autres composants sont:
 - Dextran 40 pour injection
 - Lactose monohydraté
 - Acide chlorhydrique
 - Hydroxyde de sodium

Voir rubrique 2, «Byfavo contient du dextran 40 pour injection».

Comment se présente Byfavo et contenu de l'emballage extérieur

Byfavo est une poudre pour solution injectable de couleur blanche à blanc cassé.

Présentation

Boîte de 10 flacons

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PAION Nederlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Pays-Bas

Fabricant

PAION Nederlands B.V.

Vogt 21

6422 RK Heerlen

Pays-Bas

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Byfavo 20 mg, poudre pour solution injectable

VOIE INTRA VEINEUSE UNIQUEMENT

Doit être reconstitué avant utilisation avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Veuillez lire attentivement le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant utilisation.

Le rémimazolam ne doit être administré que par des professionnels de santé expérimentés dans la sédation. Le patient doit être surveillé tout au long de l'intervention par un autre professionnel de santé qui n'est pas impliqué dans le déroulement de l'intervention et dont la seule tâche consiste à surveiller le patient. Tous les membres du personnel doivent être formés à la détection et à la prise en charge de l'obstruction des voies respiratoires, de l'hypoventilation et de l'apnée, y compris le maintien des voies respiratoires libres, la ventilation de soutien et la réanimation cardiovasculaire. Les fonctions respiratoire et cardiaque du patient doivent être surveillées en permanence. Des médicaments de réanimation et des équipements adaptés à l'âge et à la taille pour rétablir la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation par sac/valve/masque doivent être immédiatement disponibles. Un antagoniste de la benzodiazépine (flumazénil, un médicament utilisé pour neutraliser les effets du rémimazolam) doit être immédiatement disponible à l'utilisation.

La posologie de rémimazolam doit être ajustée individuellement par titrage jusqu'à obtention d'une dose efficace permettant d'assurer le niveau de sédation souhaité et de minimiser les effets indésirables (voir tableau 1). Des doses supplémentaires peuvent être administrées si nécessaire pour induire ou maintenir le niveau de sédation souhaité. Il convient de compter au moins 2 minutes avant l'administration de toute dose supplémentaire afin d'évaluer pleinement l'effet sédatif. Il convient d'envisager l'ajout d'une autre sédatif ou le passage à un autre sédatif si 5 doses de rémimazolam en l'espace de 15 minutes ne permettent pas d'atteindre le niveau de sédation souhaité. Le rémimazolam est associé à une initiation et une neutralisation rapides de la sédation. Lors des essais cliniques, le pic de sédation est survenu 3-3,5 minutes après le bolus initial et les patients ont retrouvé un état d'éveil complet 12-14 minutes après la dernière dose de rémimazolam.

L'on sait que les médicaments opioïdes administrés en association au rémimazolam augmentent son effet sédatif et dépriment la réponse ventilatoire à la stimulation du CO₂ (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Tableau 1: Recommandations posologiques chez l'adulte*

	Adultes âgés de moins de 65 ans	Personnes âgées de 65 ans ou plus et/ou avec un score ASA[#] de III ou IV et/ou un poids corporel inférieur à 50 kg
--	--	---

Sédation procédurale avec un opioïde**	<u>Induction</u> Administrer l'opioïde* Attendre 1 à 2 minutes Dose initiale: Injection: 5 mg (2 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes <u>Maintien / titration</u> Injection: 2,5 mg (1 ml) sur 15 secondes La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 33 mg.	<u>Induction</u> Administrer l'opioïde* Attendre 1 à 2 minutes Dose initiale: Injection: 2,5 à 5 mg (1 à 2 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes <u>Maintien / titration</u> Injection: 1,25 à 2,5 mg (0,5 à 1 ml) sur 15 secondes La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 17,5 mg.
Sédation procédurale sans opioïde	<u>Induction</u> Injection: 7 mg (2,8 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes <u>Maintien / titration</u> Injection: 2,5 mg (1 ml) sur 15 secondes La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 33 mg.	<u>Induction</u> Injection: 2,5 à 5 mg (1 à 2 ml) sur 1 minute Attendre 2 minutes <u>Maintien / titration</u> Injection: 1,25 à 2,5 mg (0,5 à 1 ml) sur 15 secondes La dose totale maximale administrée dans les essais cliniques était de 17,5 mg.

* Pour l'administration aux patients prenant simultanément des opioïdes, des dépresseurs du SNC, de l'alcool ou des benzodiazépines, voir la rubrique 4.4 du RCP.

** par exemple, 50 microgrammes de fentanyl ou une dose réduite adaptée pour les patients âgés ou affaiblis. Pour les doses de fentanyl administrées dans les essais cliniques, voir la rubrique 5.1 du RCP.

American Society of Anesthesiologists

Populations spécifiques

Personnes âgées, patients présentant un score ASA de III ou IV et patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg

Les patients âgés et les patients présentant un score ASA de III ou IV peuvent être plus sensibles aux effets des sédatifs. Avant l'administration de rémimazolam, une évaluation minutieuse de l'état général des patients âgés de 65 ans ou plus et/ou présentant un score ASA de III ou IV, en particulier ceux de faible poids corporel (<50 kg), est par conséquent particulièrement pertinente lorsqu'il s'agit de décider d'ajustements posologiques individualisés pour ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire, quel que soit le degré d'insuffisance rénale (y compris chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire [DFG] est inférieur à 15 ml/min).

Insuffisance hépatique

L'enzyme métabolisante (carboxylestérase-1 [CES-1]) du rémimazolam se trouve principalement dans le foie et la clairance du rémimazolam est affectée par l'augmentation des phases d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les

patients présentant une insuffisance hépatique légère (scores de Child-Pugh 5 et 6) ou modérée (scores de Child-Pugh 7 à 9). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (scores de Child-Pugh de 10 à 15; données obtenues auprès de 3 sujets seulement lors des essais cliniques), les effets cliniques peuvent être plus prononcés et durer plus longtemps que chez les sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais une attention particulière doit être accordée au moment choisi pour administrer les doses de titration et le rémimazolam doit être soigneusement et progressivement augmenté jusqu'à obtenir un effet chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de rémimazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Chez les patients utilisant des opioïdes à plus long terme, la prudence est recommandée; il ne faut pas présumer que ces effets seront atténués. Voir la rubrique «Surveillance» ci-dessous.

Prise concomitante d'alcool / dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de rémimazolam et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Il convient d'éviter de consommer de l'alcool pendant les 24 heures précédant l'administration de rémimazolam. Une telle utilisation concomitante est susceptible d'accroître les effets cliniques du rémimazolam, pouvant comporter une sédation sévère ou une dépression respiratoire cliniquement significative. Voir la rubrique «Surveillance» ci-dessous.

Utilisation chronique de benzodiazépines

Les patients recevant un traitement chronique par benzodiazépines (indiqué par exemple en cas d'insomnie ou de troubles anxieux) peuvent développer une tolérance aux effets sédatifs du rémimazolam. Par conséquent, une dose cumulée de rémimazolam plus élevée peut être nécessaire pour obtenir le niveau de sédation souhaité. Il est recommandé de suivre le schéma de titration de la rubrique 4.2 du RCP et d'augmenter la dose de titration en fonction de la réponse du patient à la sédation, jusqu'à ce que la profondeur de sédation souhaitée soit atteinte. Voir la rubrique «Surveillance» ci-dessous.

Surveillance

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant et après l'intervention pour vérifier les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Le médecin doit également savoir combien de temps il faut généralement aux patients pour se rétablir des effets du rémimazolam et de l'opioïde concomitant utilisés dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1 du RCP), tout en étant conscient du fait que ce délai peut varier d'un patient à l'autre. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit jusqu'à ce que le professionnel de santé les juge suffisamment rétablis.

Instructions pour la reconstitution

Remarque: Des techniques aseptiques strictes doivent être maintenues pendant la manipulation, la préparation et l'utilisation de Byfavo.

Pour la reconstitution, utiliser une aiguille stérile et une seringue stérile de 10 ml, retirer le bouchon du flacon, percer le bouchon du flacon à un angle de 90° et ajouter 8,2 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), en dirigeant le jet de solution saline vers la paroi du flacon. Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète du contenu. La solution reconstituée doit être limpide et incolore à jaune pâle. Le flacon permet d'obtenir une concentration finale de 2,5 mg/ml de rémimazolam.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et de décoloration avant l'administration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution doit être éliminée.

La solution reconstituée est destinée à un usage unique, toute fraction non utilisée doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Incompatibilités

Byfavo est incompatible avec la solution pour perfusion de composé de lactate de sodium.

Après reconstitution, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.

Compatibilités

Il a été démontré que le Byfavo reconstitué était compatible avec les liquides intraveineux suivants lorsqu'il est administré par la même ligne intraveineuse:

- Solution injectable de glucose (5 %)
- Solution injectable de glucose (20 %)
- Solution injectable de glucose (5 %) - chlorure de sodium (0,45 %)
- Liquide de Ringer
- Solution injectable de chlorure de sodium (0,9 %)

La compatibilité avec d'autres liquides intraveineux n'a pas été évaluée.

Durée de conservation

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 24 heures à une température ambiante contrôlée comprise entre 20 °C et 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, les solutions doivent être utilisées immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf en cas de reconstitution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

Précautions particulières de conservation

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le rémimazolam, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les réactions anaphylactiques issues de la littérature et de rapports spontanés incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, le Rapporteur du PRAC estime qu'une relation causale entre le rémimazolam et les réactions anaphylactiques est au moins une possibilité raisonnable. Le Rapporteur du PRAC a conclu que les informations sur le produit pour les médicaments contenant du rémimazolam doivent être mises à jour en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au rémimazolam, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du rémimazolam demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.