



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos – GGMed**

**PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO –
APROVAÇÃO**

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. solicitou registro do produto Byfavo (besilato de remimazolam), pó liofilizado para solução injetável, 20 mg e 50 mg, na vigência da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 753, de 28/09/2022.

Cada frasco-ampola contém 27,20 mg de besilato de remimazolam, equivalente a 20 mg de remimazolam base. Excipientes: lactose monoidratada, dextrana, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Cada frasco-ampola contém 68,00 mg de besilato de remimazolam, equivalente a 50 mg de remimazolam base. Excipientes: lactose monoidratada, dextrana, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Apresentações registradas:

- 20 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS;
- 20 MG PO LIOF SOL INJ CT 5 FA VD TRANS;
- 20 MG PO LIOF SOL INJ CT 10 FA VD TRANS;
- 50 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS;
- 50 MG PO LIOF SOL INJ CT 5 FA VD TRANS;
- 50 MG PO LIOF SOL INJ CT 10 FA VD TRANS.

1.2. Informações gerais do medicamento

O medicamento é de venda sob prescrição médica sujeita a notificação de receita B. (Lista B1 da Portaria 344/1998) e de uso restrito a estabelecimento hospitalar, e de uso adulto.

a) Indicações terapêuticas

O medicamento é indicado em adultos:

- na concentração de 20 mg, para sedação em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico;



- na concentração de 50 mg, é indicado para indução e manutenção de anestesia geral em procedimentos cirúrgicos.

b) Modo de administração e posologia

O medicamento deve ser administrado via intravenosa.

Para sedação:

A dose de BYFAVO deve ser titulada individualmente para uma dose eficaz que proporcione o nível pretendido de sedação e minimize as reações adversas. Podem ser administradas doses adicionais conforme necessária para induzir ou manter o nível desejado de sedação. Devem decorrer, pelo menos, 2 minutos antes da administração de qualquer dose suplementar, para avaliar completamente o efeito sedativo.

Se 5 doses de BYFAVO em 15 minutos não resultarem no nível de sedação desejado, deve considerar-se a utilização de um sedativo adicional ou outro sedativo. BYFAVO está associado ao rápido início e término da sedação. Em estudos clínicos, o pico de sedação ocorreu 3-3,5 minutos após o *bolus* inicial e os pacientes ficaram completamente alertas 12-14 minutos após a última dose do medicamento.

Sabe-se que a coadministração de medicamentos opioides aumenta o efeito sedativo de BYFAVO e diminui a resposta ventilatória à estimulação com dióxido de carbono.

Para anestesia:

A dose de BYFAVO deve ser individualizada com base na resposta do paciente e da pré-medicação utilizada. Agentes analgésicos opioides suplementares são geralmente administrados em combinação com BYFAVO.

Para indução de anestesia, a taxa de infusão de BYFAVO deve ser ajustada para 6 mg/minuto e medida em relação à resposta do paciente até que os sinais clínicos mostrem o início da anestesia e, nos casos em que for necessário, pode ser aumentada para um máximo de 12 mg/minuto.

Para manutenção da anestesia, a administração de BYFAVO é feita por infusão contínua. A dose inicial recomendada para manutenção da anestesia é de 1 mg/minuto de remimazolam com um intervalo de 0,1-2,5 mg/minuto com base no julgamento clínico para manter uma anestesia satisfatória.

Para manutenção da anestesia, durante a infusão em curso, *bolus* adicionais de 6,0 mg durante um minuto podem ser administrados de acordo com os requisitos clínicos. Pode ser administrado um máximo de três (3) *bolus* com um intervalo não inferior a 5 minutos num período de 60 minutos. Perto do final da cirurgia (por exemplo, 15 minutos antes do final), a dose de BYFAVO pode ser diminuída para facilitar a recuperação mais rápida dos efeitos anestésicos.



1.3. Priorização de análise

A empresa não solicitou priorização de análise para a petição.

1.4. Locais de fabricação do medicamento

Os locais envolvidos na fabricação do medicamento estão descritos a seguir.

Razão Social	Endereço	País	Responsabilidade
Patheon Italia S.p.A.	Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB)	Itália	Fabricação do medicamento e embalagem primária
Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.	Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira/SP	Brasil	Embalagem secundária

O Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para a linha/ forma farmacêutica do medicamento, emitido pela Anvisa, estava válido no momento da concessão do registro. A situação atual do CBPF da(s) empresa(s) pode ser consultada no seguinte link: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/certificadosdeboaspraticas-medicamento/>.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização, controle de qualidade e estabilidade do insumo farmacêutico ativo (IFA)

Para verificação da estrutura e de outras características do IFA, o fabricante de fármaco realizou os testes de espectrometria de massa (MS), análise elementar, espectroscopia no infravermelho (IR), ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}NMR), cristalografia de raio-X e calorimetria diferencial de varredura (DSC).

O controle de qualidade do IFA atende às especificações internas para os testes de aspecto, identificação, teor aquiral, teor, pureza quiral, substâncias relacionadas, metil benzenossulfonato, teor de água, resíduo por ignição, integridade da solução, solventes residuais, testes de limite microbiológico e endotoxinas bacterianas.

Os testes, especificações e métodos analíticos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do IFA.

As validações dos métodos analíticos do IFA foram realizadas e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Em relação à isomeria, há um carbono quiral no IFA e o controle é realizado.

Em relação ao polimorfismo, a discussão foi apresentada.



A substância ativa é estável em temperatura entre 2°C e 8°C, com prazo de reteste de 48 meses, conforme estudos de estabilidade apresentados. Proteger da luz.

Quanto à sensibilidade à luz, o ativo é fotossensível, porém a embalagem comercial é capaz de proteger adequadamente o fármaco.

2.2. Processo de fabricação do medicamento e controles em processo

A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

O controle de qualidade do medicamento atende às especificações internas para os testes aspecto do produto liofilizado, aspecto da solução reconstituída, tempo de reconstituição, pH, osmolaridade da solução reconstituída, volume extraível após reconstituição, variação de peso, partículas visíveis, partículas subvisíveis, identificação (por UV e por tempo de retenção de HPLC), água, impurezas, endotoxinas bacterianas, esterilidade e teor.

Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.

As validações dos métodos analíticos do medicamento foram realizadas e consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente.

Estabilidade e compatibilidade do medicamento

O produto é acondicionado em frasco-ampola de vidro transparente (frasco-ampola + tampa de borracha bromobutílica + selo de alumínio com tampa plástica flip-off)

Os dados do estudo de estabilidade acelerado e de longa duração forneceram suporte ao prazo de validade para o produto, de 48 meses à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Os dados do estudo de fotoestabilidade comprovam que o produto exposto é fotossensível. Proteger da luz.

3. Dados de segurança e eficácia

A requerente protocolou o aditamento específico de acordo com a RDC 750/2022, solicitando a análise da documentação de segurança e eficácia referente à petição de registro de medicamento novo de BYFAVO pelo procedimento otimizado temporário de análise, indicando a agência europeia *European Medicines Agency* (EMA) como Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE).



Foi realizada a análise verificada da documentação protocolada pela empresa conforme art. 8º da RDC 750/2022, não sendo feita a análise pormenorizada da documentação completa original.

Avaliação da documentação apresentada de acordo com a RDC 750/2022

3.1.1. Análise de eficácia clínica

3.1.1.1. Estudo principal CNS7056-006

A solicitação de registro de remimazolam 20 mg com indicação clínica para sedação foi embasada por dois estudos principais, o estudo CNS7056-006, fase 3, avaliando a eficácia e a segurança do remimazolam (CNS 7056) em comparação ao placebo e midazolam em pacientes submetidos à colonoscopia.

3.1.1.1.1. Resultados – desfecho primário

Em relação aos resultados primários de eficácia, conduzidos na população ITT, o sucesso do tratamento foi observado em 272 (91,3%) pacientes no grupo remimazolam, em comparação com 1 (1,7%) paciente no grupo placebo e 26 (25,2%) pacientes no grupo midazolam. A diferença nas taxas de sucesso do tratamento entre remimazolam e placebo foi de 0,8961 (IC de 95%: 0,8505, 0,9416); entre remimazolam e midazolam 0,6603 (IC de 95%: 0,5705, 0,7501).

3.1.1.1.2. Resultados – desfechos secundários

Em relação aos resultados de desfecho secundário de eficácia, o tempo mediano para o início do procedimento foi de 4,0 minutos no grupo remimazolam, 19,5 minutos (IC de 95%: 18,0, 21,0) no grupo placebo e 19,0 minutos (IC de 95%: 17,0, 20) no grupo midazolam. Primeiro e terceiro quartis foram: 3 e 6 minutos (remimazolam); 17 e 23 minutos (placebo); 12 e 21 minutos (midazolam). O tempo mediano para o pico de sedação foi de 3,0 minutos no grupo remimazolam. No grupo placebo e midazolam, o tempo mediano até o pico de sedação não pôde ser estimado, pois a maioria dos pacientes foi censurada (por não atingir o escore MOAA/S de 3 no momento da última avaliação do MOAA/S). O tempo mediano de preparação para alta a partir do final da colonoscopia foi de 44,0 minutos (IC de 95%: 42,0; 46,0) no grupo remimazolam, 49,0 minutos (IC de 95%: 44,0, 54,0) no grupo placebo e 48,0 minutos (IC de 95%: 41,0, 51,0) no grupo midazolam. O tempo mediano para o alerta completo a partir do final da colonoscopia foi de 6,0 minutos (IC de 95%: 5,0; 7,0) no grupo remimazolam, 15,0 minutos (IC de 95%: 13,0, 21,0) no grupo placebo e 13,0 minutos (IC de 95%: 11,0, 16,0) no grupo midazolam.

3.1.1.2. Estudo principal CNS7056-008

O estudo CNS7056-008, um estudo de fase 3 que avaliou a eficácia e segurança do remimazolam (CNS 7056) em comparação com placebo e midazolam em pacientes submetidos à broncoscopia também foi utilizado como base para registro do produto.

3.1.1.2.1. Resultados – desfechos primários



Em relação aos resultados de eficácia primários, conduzidos na população ITT, o sucesso do tratamento foi observado em 250 pacientes (80,6%) no grupo remimazolam, em 3 pacientes (4,8%) no grupo placebo e em 24 pacientes (32,9%) no grupo midazolam. A diferença nas taxas de remimazolam versus placebo foi de 0,7588 (IC de 95%: 0,6903, 0,8274) e foi estatisticamente significativa ($P < 0,0001$). A diferença nas taxas de remimazolam versus midazolam foi de 0,4777 (IC de 95%: 0,3613, 0,5941).

3.1.1.3. Estudo de suporte CNS7056-015

Além dos dois estudos principais de fase 3, foram também conduzidos dois estudos de fase 2 (CNS7056-003 e CNS7056-004) e um estudo de fase 3 de suporte (CNS7056-015). A AREE, no relatório encaminhado, declarou que os resultados foram semelhantes para todos os 5 estudos de sedação do procedimento, sendo o resultado primário para todos os estudos (exceto o estudo 015), um resultado composto que avaliou o sucesso do procedimento. Os principais resultados secundários foram os resultados de tempo até o evento que avaliaram o perfil de início (tempo para início do procedimento e tempo para pico de sedação) e recuperação (tempo para estar totalmente alerta, tempo para pronto para alta, tempo para voltar ao normal) perfil de remimazolam. O resultado primário do estudo 015 foi a segurança em populações ASA III/IV, mas os resultados de eficácia foram os mesmos que para outros estudos de sedação de procedimentos.

Os procedimentos nos ensaios principais foram de duração relativamente curta; a maioria durou menos de 30 minutos. A análise dos dados de eficácia e segurança de estudos fundamentais em sedação de procedimentos foi realizada separadamente para 2 categorias: procedimentos com duração de 30 minutos a menos e procedimentos com duração superior a 30 minutos. A eficácia do remimazolam em procedimentos de longa duração é reduzida em comparação com procedimentos mais curtos, mas ainda é maior do que a eficácia com placebo em procedimentos mais longos. O tempo de recuperação com remimazolam é prolongado em procedimentos mais longos em comparação com procedimentos mais curtos. Além disso, o tempo de recuperação com remimazolam em procedimentos mais longos é prolongado em comparação com midazolam em procedimentos mais longos. Isso sugere que pacientes submetidos a procedimentos de curta duração podem ter mais benefícios com o tratamento com remimazolam em comparação com pacientes submetidos a procedimentos de maior duração ≥ 30 min.

O sucesso do procedimento foi maior com remimazolam em comparação com placebo nos ensaios principais. Estes resultados foram estatisticamente significativos e clinicamente relevantes, apoiando a autorização de introdução no mercado na indicação alegada.

3.1.1.4. Resultados combinados de estudos

Em relação a avaliação de segurança do remimazolam no procedimento de sedação, esta foi baseada nos dados agrupados de 750 indivíduos de ensaios clínicos controlados (CNS7056-004, CNS7056-006, CNS7056-008 e CNS7056-015). A segurança em indivíduos com comprometimento hepático foi avaliada num ensaio clínico específico (ONO-2745IVU007, 11 indivíduos) e a segurança em indivíduos com comprometimento renal foi avaliada em outro ensaio clínico dedicado (CNS7056-



012, 11 indivíduos). Como o remimazolam é um benzodiazepínico com potencial de abuso, um estudo dedicado foi conduzido em usuários recreacionais de depressores do SNC (CNS7056-014, 40 indivíduos).

Além disso, o requerente submeteu as análises combinadas da ISS, que são compostas por dados de segurança dos 22 ensaios (cerca de 1.700 indivíduos) no programa de desenvolvimento clínico de remimazolam IV. Isso inclui ensaios em anestesia geral, sedação em UTI, voluntários saudáveis e populações especiais também. Há um ensaio adicional relativo à administração oral de remimazolam.

Nos 4 ensaios controlados em procedimentos de sedação, a dose cumulativa média/mediana de remimazolam administrada foi de 11,02/10,00 mg (variação de 5,00 a 30,00 mg) e a duração média/mediana do tratamento (da primeira à última dose em bolus) foi de 10,64/9,46 min (variação de 1,00 a 49,50 min). O número médio/mediano de doses suplementares em bolus foi de 2,3/2,0 (variação de 0 a 10). A dose cumulativa média/mediana de fentanil foi de 90,6/75,0 µg (variação de 25 a 450 µg), e o tempo médio/mediano entre a dose inicial de fentanil e a primeira dose de remimazolam foi de 2,44/2,00 min (variação de 0,0 a 12,0 min).

3.1.2. Análise de segurança clínica

Tal como acontece com outros benzodiazepínicos, os efeitos sedativos do remimazolam podem ser revertidos pelo antagonista GABAA flumazenil, oferecendo uma medida de segurança adicional em caso de sobredosagem e sedação "profunda" não intencional. Durante o desenvolvimento clínico da sedação do procedimento, nenhum indivíduo tratado com remimazolam necessitou de reversão com flumazenil por razões de segurança.

3.1.2.1. Eventos adversos

Em relação aos eventos adversos, segundo o requerente, a incidência destes acontecimentos em indivíduos com Remimazolam foi semelhante ou inferior à observada em indivíduos com Midazolam ou placebo na maioria dos casos. Para qualquer evento que ocorreu mais frequentemente no grupo Remimazolam Total do que nos grupos Midazolam Total ou Placebo, a diferença na incidência entre os grupos foi de <5%.

De acordo com o requerente, a maioria dos indivíduos experimentou eventos com uma gravidade máxima de leve ou moderada, conforme avaliado pelo Investigador. As frequências de eventos avaliados como graves foram semelhantes entre os 3 grupos: 20 indivíduos (2,7%) no grupo Remimazolam total, em 6 indivíduos (2,5%) no grupo Midazolam total e em 2 indivíduos (1,5%) no grupo placebo. As TEAEs graves no grupo Total Remimazolam incluíram hipertensão (3 indivíduos), hipóxia, bradicardia e broncoespasmo (2 indivíduos cada), hipotensão, diminuição da pressão arterial, hipercalcemia, pneumonia lobar, estado confusional, dor orofaríngea, pneumotórax, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), insuficiência respiratória aguda, aspiração e dor abdominal (1 indivíduo cada). As TEAEs graves no grupo Midazolam Total incluíram hipertensão (4 indivíduos), QT no ECG prolongado e dor cervical (1 indivíduo cada). As TEAEs graves no grupo placebo incluíram hipóxia, broncoespasmo e dor nas costas (1 indivíduo cada).



Achados de ECG – De acordo com o requerente, 3 indivíduos no grupo de tratamento com Remimazolam Total (0,4%) tiveram alterações no ECG de normal ou anormal/não clinicamente significativo no início para anormal/clinicamente significativo como seu pior resultado pós-dose no grupo A1 da ISS (Tabela ISS 8.2.2). O indivíduo CNS7056-006/002080 desenvolveu anormalidades inespecíficas das ondas ST e T imediatamente após sua primeira dose de Remimazolam. O indivíduo CNS7056- 008/008005 desenvolveu taquicardia atrial multifocal após a primeira dose de Remimazolam. O indivíduo CNS7056- 008/018005 desenvolveu taquicardia sinusal, que foi relatada a cada 10 minutos durante o procedimento e 5 minutos após o término do procedimento. Esses eventos foram resolvidos sem sequelas.

3.1.2.2. Óbitos

No geral, entre os 1731 indivíduos que receberam Remimazolam IV, houve um TEAE com um resultado de morte. Embora nenhum indivíduo tenha morrido durante o tratamento com Remimazolam, 1 indivíduo morreu cerca de 7 meses após completar o tratamento com Remimazolam para anestesia geral. De acordo com o relatório fornecido, tanto o Investigador quanto o Patrocinador consideraram que o evento adverso não estava relacionado à medicação do estudo.

3.1.2.3. Segurança em subgrupos, populações e situações especiais

Em relação a populações especiais, a AREE relata que as incidências de TEAEs aumentaram com o aumento da idade em todos os grupos de tratamento, exceto para eventos decorrentes dos distúrbios cardíacos do SOC.

O aumento nem sempre foi aparente na faixa etária ≥ 75 anos, porém esses grupos tiveram um tamanho amostral pequeno. Em pacientes com comprometimento hepático, a duração da sedação e o tempo de recuperação dos efeitos sedativos foram mais longos nos pacientes com comprometimento hepático em comparação com os indivíduos de controle saudáveis. A duração média da perda de consciência foi de 1,6, 3,2 e 2,0 minutos no comprometimento hepático saudável, moderado e grave, respectivamente. O tempo de recuperação foi de 8,0, 12,1 e 16,7 minutos no comprometimento hepático saudável, moderado e grave, respectivamente.

De acordo com o requerente, afiguram-se adequados ajustes moderados da dose em pacientes com comprometimento hepático grave, ao passo que não são necessários ajustes posológicos em indivíduos com comprometimento hepático leve ou moderado.

Em pacientes com insuficiência renal, os efeitos PK/PD do Remimazolam foram avaliados no Estudo de Fase I CNS7056-012, que incluiu 12 indivíduos com função renal normal e 11 indivíduos com doença renal terminal (ESRD) não em diálise (6 indivíduos com eGFR de 15 a 30 mL/min/1,73 m² e 5 indivíduos com eGFR de <15 mL/min/1,73 m²). O perfil concentração-tempo e a farmacocinética após uma dose IV única de 1,5 mg de Remimazolam IV não mostraram diferenças relevantes em indivíduos com ESRD em comparação com indivíduos com função renal normal. No entanto, a excreção do principal metabólito CNS7054 foi prolongada em indivíduos com comprometimento renal; no entanto, este metabólito é farmacologicamente inativo. Com base nestes resultados, não é sugerido qualquer ajuste posológico em pacientes com comprometimento renal.



3.1.2.3.1. *Abuso e dependência*

Nos 22 ensaios no programa de desenvolvimento clínico Remimazolam que foram incluídos nas análises agrupadas, nenhum sujeito experimentou um TEAE no abuso e dependência de drogas. Nos ensaios controlados (Grupo A1), as taxas de TEAEs no Potencial de Abuso MedDRA personalizado foram semelhantes em Remimazolam (1,5%) e Midazolam (0,8%; Tabela ISS 4.3.6.2). Esses eventos foram mais comumente tontura e sonolência. A busca em todo o banco de dados clínicos de 1.731 indivíduos expostos ao remimazolam com o SMQ Abuso de Drogas, Dependência e Abstinência não revelou um único caso

3.1.2.4. Conclusões sobre Segurança Clínica

A AREE conclui que o perfil de segurança do remimazolam parece amplamente comparável ao perfil de segurança do midazolam. Os TEAEs observados indicam o potencial do remimazolam para distúrbios hemodinâmicos e respiratórios, distúrbios gastrointestinais, tontura e pirexia. Os AEs observados parecem controláveis, mas a velocidade de ocorrência é preocupante. Com base no perfil de PD diferente em comparação com o midazolam e no potencial de erro de medicação, as condições de uso devem incluir a administração de remimazolam apenas por médicos experientes em UTI e medidas de precaução adequadas são necessárias. Desvantagem significativa da formulação do medicamento são os excipientes que representam o risco de reações anafiláticas/anafilatóides.

Os seguintes alertas e precauções principais foram incluídos na bula internacional: deve haver um médico dedicado à sedação que não seja o médico que realiza o procedimento, e o SNC e a depressão respiratória podem ocorrer. Interações com medicação crônica concomitante e coadministração de opioides precisam ser levadas em consideração. Esses alertas também constam na bula nacional.

3.2. Da análise de benefício-risco

Uma taxa de sucesso consistentemente maior (o resultado primário composto) foi observada com remimazolam em comparação com placebo e midazolam. Um não-respondente é um paciente que requer dosagem mais frequente do produto investigacional, ou sedativo de resgate. No entanto, a dosagem mais frequente pode não ser considerada uma falha pelos médicos, se a sedação adequada for alcançada no final. A relevância clínica é mais bem ilustrada pelos parâmetros de avaliação secundários no início e na recuperação. A grande maioria dos procedimentos em todos os braços de tratamento foi concluída (ou seja, procedimento concluído).

Em todos os ensaios de fase 3, a falha no resultado primário é impulsionada pela necessidade de sedativos de resgate/muitas doses do medicamento do estudo, enquanto a porcentagem de pacientes que falharam porque o procedimento não foi concluído é de 2,2%, 3,8% e 2,5% nos estudos 006, 008 e 015.

Os resultados dos ensaios de sedação de procedimento de fase 3 mostram um início de ação mais rápido do remimazolam em comparação com placebo e midazolam (11-15 minutos mais rápido do que os comparadores, dependendo do estudo), e isso é considerado clinicamente relevante. O pico de



sedação é alcançado mais rapidamente com remimazolam (em 3 minutos) em comparação com midazolam (em 7 minutos, pôde ser estabelecido apenas em 1 estudo). O tempo até o pico da sedação não pôde ser estabelecido para o placebo. Assim, pode ser concluído o início mais rápido da sedação para midazolam vs ambos os comparadores.

Em relação ao perfil de recuperação, o tempo para estar totalmente a partir da última dose do fármaco do estudo é menor para o remimazolam em comparação com o midazolam (6-10 minutos mais curto) e em comparação com o placebo (7-14 minutos). O tempo de preparação para a alta da última dose do fármaco do estudo (avaliado nos estudos 006 e 008) também é mais curto para o remimazolam, mas esses resultados não são tão robustos quanto os observados para o tempo de alerta completo da última dose do fármaco do estudo. Ou seja, o tempo para alta da última dose é 5-6 minutos menor para o remimazolam em comparação com o midazolam, o que não é muito relevante clinicamente; no entanto, é 9-28 minutos mais curto para remimazolam em comparação com placebo. Resultados semelhantes com sobreposição de IC de 95% são observados para o tempo até a alta a partir do final do procedimento. Segundo os próprios pacientes, a sonolência com remimazolam foi mais grave em comparação com midazolam. Ainda de acordo com os pacientes, o tempo para voltar ao normal produziu resultados um tanto mistos – embora mais curto para o remimazolam em comparação com o mida e o placebo, a diferença foi clinicamente relevante (cerca de 3 horas de diferença tanto para o remi vs. placebo quanto para o remi vs. mida) no estudo. 006, mas não foi clinicamente relevante para remi vs. mida no estudo 008.

Em conjunto, os dados demonstram um início de ação mais rápido do remimazolam contra placebo e midazolam e sedação mais profunda alcançada com remimazolam versus placebo e midazolam. Os dados também demonstram uma recuperação mais rápida, embora o tamanho do efeito seja considerado limitado.

Várias foram as falhas metodológicas que podem ter inflado o efeito do tratamento. O comparador ativo midazolam foi administrado de forma aberta em ensaios clínicos fundamentais e o "sucesso" do procedimento com midazolam foi muito pequeno em si mesmo. O midazolam também foi subdosado nos ensaios principais. Por outro lado, no único ensaio em que o midazolam foi administrado de forma duplo-cega e com dose inicial adequada (estudo 004), o sucesso do procedimento com midazolam (75%) foi muito mais próximo do sucesso do procedimento com remimazolam (92-97%) e muito maior do que o sucesso do procedimento com midazolam observado em estudos principais (13-33%).

O placebo é usado como um comparador duplo-cego em ensaios clínicos. Após a falha do placebo (o que compreensivelmente aconteceu em quase todos os casos de placebo), o midazolam de resgate foi usado, o que de fato levou ao desmascaramento do braço do estudo, aumentando a incerteza sobre a validade interna do estudo.

É importante notar que todas as comparações com midazolam e todos os resultados secundários devem ser vistos como exploratórios.

Os procedimentos selecionados para os ensaios clínicos de fase 3 para ampla indicação de sedação são colonoscopia e broncoscopia. Devido ao seu rápido início de ação e um perfil de recuperação favorável, pode-se esperar que o remimazolam seja de interesse para uma variedade de

procedimentos, e não apenas para as colonoscopias/broncoscopias comuns e pré-programadas. O efeito desfavorável mais proeminente é a sedação profunda indesejável (MOAA/S 0-1, nível igual à anestesia geral) obtida rapidamente após a administração de remimazolam. Sedação profunda indesejável é observada em incidência significativamente maior no grupo Remimazolam Total em comparação com o grupo Midazolam entre o minuto 1 e o minuto 15 pós-dose. As diferenças farmacodinâmicas entre remimazolam e midazolam e variabilidades interindividuais estão no programa de desenvolvimento clínico que se mostrou inesperado pelos médicos.

A depressão do SNC e da ventilação do remimazolam tem sido mais amplamente discutida. Pacientes com remimazolam desenvolveram mais frequentemente sedação profunda e SAEs respiratórias indesejadas que não ocorreram em pacientes tratados com midazolam. Significativamente, os médicos não relacionaram as SAEs respiratórias com a sedação. Demonstra-se que a depressão do SNC ocorre com o remimazolam, com 18% dos pontos atingindo MOAA/S ≤ 1 , e quase 8% tendo distúrbios respiratórios identificados como SAE. Entretanto, apenas 10,6% apresentaram diminuição da frequência respiratória, e todos foram identificados como tendo depressão ou hipóxia respiratória pelos médicos, sem que nenhum tenha sido relatado como SAE. Pode-se admitir que todos os eventos foram adequadamente tratados dentro de um ambiente de CT, mas o Requerente poderia ter discutido mais a extrapolação para o mundo real.

Em relação aos dados de segurança obtidos para os pacientes idosos, os eventos adversos relativos ao SOC Distúrbios vasculares e hipóxia foram observados com maior frequência em idosos, especialmente no grupo de ≥ 75 anos. Da mesma forma, em pacientes com ASA-PS III-IV (estudo 015) observou-se AEs referentes aos distúrbios vasculares do SOC e distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais do SOC. É preciso cautela, mas os eventos adversos parecem controláveis. Além disso, espera-se que, na prática clínica, cuidados especiais sejam dispensados aos pacientes ASA-PS III-IV e idosos, que provavelmente são candidatos a procedimentos hospitalares na maioria das práticas clínicas na UE.

Os efeitos sedativos do remimazolam podem ser revertidos com o antagonista benzodiazepínico flumazenil. Como o remimazolam e o flumazenil têm meias-vidas de eliminação comparáveis, o risco de resedação é baixo em comparação com outros benzodiazepínicos com $t_{1/2}$ e/ou metabólitos farmacologicamente ativos mais longos (por exemplo, midazolam).

3.2.1. Análise de benefício-risco

Em geral, todos os itens acima podem ser gerenciados por um médico separado (que não realiza o procedimento), treinado em sedação e devidamente informados sobre os efeitos do remimazolam, e um antídoto está disponível em caso de sobredosagem. Sendo assim, como conclusão da AREE EMA, o balanço de benefícios e riscos para o remimazolam é positivo para as indicações aprovadas.



4. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1.0298.0609 para o medicamento Byfavo no Diário Oficial de União nº 82 em 05/05/2025, por meio da Resolução-RE nº 1.695 de 30/04/2025.

A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 753/2022, entre outros atos normativos relacionados.

O registro do medicamento teve sua análise aprovada no âmbito do procedimento otimizado temporário de análise nos termos da Resolução RDC nº. 750, de 6 de setembro de 2022.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, locais de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. As bulas mais recentes do produto e o histórico de alterações podem ser acessados no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa. Novas indicações e ampliações de uso dos medicamentos registrados são atualizadas nas bulas dos produtos e as notícias sobre a aprovação podem ser consultadas em [Novos medicamentos e indicações](#). Este parecer público poderá ser atualizado nos casos de aprovação de alterações pós-registro de segurança e eficácia que modifiquem as condições de uso (indicação, população alvo, via de administração ou posologia) aprovadas para o produto.