

Verkeersdeelname: Remimazolam

Afkortingen:

BAC = bloedalcoholconcentratie;

DRUID = Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid);

MOAA/S = Modified observers assessment of alertness/sedation scale.

Datum literatuursearch: 05-08-2021.

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft remimazolam ingedeeld in categorie III op basis van de farmacologie en de productinformatie. Dit is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een bloedalcoholconcentratie van $> 0,8$ promille.

Het sedatieve effect van remimazolam eindigt na 12-14 minuten na de laatste toediening, maar de residuele effecten van de geregistreerde dosering op verschillende cognitieve domeinen zijn niet bekend. Het advies is daarom om gedurende 8 uur na toediening geen deel te nemen aan het verkeer. Dit komt ook overeen met het advies bij midazolam. Remimazolam is een metaboliet van midazolam

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dynamiek/kinetiek

Benzodiazepineagonisten versterken het centraal-depressieve effect van gamma-aminoboterzuur (GABA), door zich te binden aan specifieke locaties op de GABA-receptor, namelijk de BZ (benzodiazepine)-receptoren, ook vaak de omega(ω)-receptoren genoemd. Binding aan deze receptor resulteert in het openen van de chloride-kanalen, en de chloride-influx veroorzaakt hyperpolarisatie (dus verminderde exciteerbaarheid) van de membraan.

Alle benzodiazepineagonisten hebben hypnosedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen, alleen de snelheid van het intreden van de werking en de werkingsduur verschillen per middel.

Remimazolam is een ultrakortwerkende benzodiazepineagonist. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 7-11 minuten en is verlengd bij ernstige leverinsufficiëntie.

De werking treedt na 1-2 minuten in en is maximaal na 3-3,5 minuut. Het sedatieve effect eindigt na 12-14 minuten na de laatste toediening en kan langer aanhouden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (1).

(1) Informatorium Medicamentorum (IM) remimazolam geraadpleegd op 08-04-2024.

Acuut effect/ duur van het effect

DRUID heeft remimazolam niet beoordeeld. Naar de acute effecten van remimazolam zijn een aantal onderzoeken gedaan.

Remimazolam onderscheidt zich van andere sedativa voor ingrepen door de snellere tijd tot alertheid. Deze alertheid wordt veelal gemeten met schalen zoals BIS en MOAA/s, waarbij onderzoekers/artsen beoordelen hoe alert de patiënt is. Dit is volgens de SPC 10 minuten na toediening van een bolus van 0,075 mg/kg. Dat deze alertheid niet direct leidt tot goed kunnen functioneren blijkt ook uit de SPC, aangezien de patiënt gemiddeld 51 minuten na toediening pas ontslagen kan worden. Het duurt

daarna tot gemiddeld 3,2 uur voordat de patiënt zich ook daadwerkelijk weer normaal voelt (2). Het is daarmee aannemelijk dat er op verschillende domeinen relevant voor verkeersdeelname nog wel effect te zien is na de beoordeling dat een patiënt 'volledig alert is'.

Verder worden verschillende halfwaardetijden genoemd in de registratiedossiers: in Europa wordt een eliminatiehalfwaardetijd van 7-11 minuten genoemd, terwijl in de Verenigde Staten 37-53 minuten terminale eliminatiehalfwaardetijd genoemd wordt. Deze laatste waarde komt het meest overeen met Pesic 2020 ($t_{1/2}$ van 30 min) (3), hoewel de dosering in deze studie laag was. Bij navraag bij de fabrikant blijkt dat de context-sensitieve halfwaardetijd 7-11 minuten is. Dit is de tijd waarin de plasmaconcentratie met 50% afneemt. Hoewel de korte halfwaardetijd relevant is voor het effect op de alertheid na sedatie, blijken er toch aanzienlijke residuele effecten te zijn als remimazolam al uit het bloed verdwenen is (4).

De geregistreerde toedieningsweg is intraveneus, maar in de studie van Pesic et al wordt geëxperimenteerd met nasale toediening. Door de farmacokinetische metingen die zijn uitgevoerd kunnen deze resultaten ook gebruikt worden als indicatie voor hogere doseringen remimazolam. Dit is relevant doordat in deze studie een intraveneuze dosering van 4 mg werd gebruikt: lager dan de geregistreerde aanvangsdosis van 7 mg. De dosering gaf bij 'reactietijd en psychomotoire functies' en 'uitvoerende functies' geen significante effecten op de meetmomenten, terwijl de hogere intranasale doseringen dit effect wel hadden. Alertheid was bij alle doseringen verlaagd, met een piek rond 10 – 20 minuten voor de lage doseringen en >30 minuten voor de hoogste dosering. Het wordt niet aangegeven wanneer dit effect verdwenen was. Bij reactietijd wel: dit effect verdween binnen 1 uur (2).

In de studie van Chen et al werden bolusinjecties in verschillende doseringen en een infuus vergeleken voor het residuele effect op verschillende soorten testen. Effecten werden vooral gezien na het infuus, waarbij het antidotum flumazenil het effect aanzienlijk kon verkorten. Dit was alleen niet het geval bij 'uitvoerende functies', getest met 'word recall'. Deze was 4 uur na staken van het infuus nog steeds verminderd, hoewel de vrijwilligers al na 35 minuten als 'volledig alert' beoordeeld werden (na flumazenil zelfs al na 3,5 minuut) (5).

Geen van alle testen zijn gevalideerd met alcohol of een geneesmiddel met bekende invloed op rijvaardigheid. Het is waarschijnlijk dat lagere BAC's dan ook niet gedetecteerd worden met deze testen. Daarom is een veiligheidsmarge aangehouden na de laatste gemeten effecten in de studies.

Remimazolam vs. midazolam

Remimazolam heeft eenzelfde advies gekregen als midazolam met de dosering tot 15 mg. Beide middelen worden toegepast als sedativum bij ingrepen (veelal kortdurende, poliklinische ingrepen). Naast de testen op cognitieve functies in Chen 2020 (5) is ook literatuur te vinden waarin remimazolam en midazolam worden vergeleken op klinische termen zoals 'klaar voor ontslag' en tijd tot 'weer normaal voelen'. In de testen op cognitieve functies werd voor de hogere dosering van 0,12 mg/kg midazolam in veel gevallen een effect gevonden; bij 0,075 mg/kg verschilde dit per test. Beide doseringen vallen bij normaal postuur onder de 15 mg in het rijvaardigheidsadvies van midazolam. De vergelijking in de kliniek in Rex 2018 is uitgevoerd met een erg lage dosering midazolam (1,75 mg + maximaal 3 doses van 1 mg) en gaf een vergelijkbare tijdsduur tot ontslag als remimazolam. Het duurde wel langer bij midazolam totdat patiënten zich weer 'normaal voelden' (6).

(2) SPC Byfavo 20-04-21.

(3) Pesic M, Schippers F, Saunders R, Webster L, Donsbach M, Stoehr T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam-a randomized controlled clinical trial. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Nov;76(11):1505-1516.

(4) Persoonlijke communicatie met de registratiehouder van remimazolam in NL, 19-8-2021.

(5) Chen X, Sang N, Song K, Zhong W, Wang H, Jiang J, Huang Y, Hu P. Psychomotor Recovery Following Remimazolam-induced Sedation and the Effectiveness of Flumazenil as an Antidote. Clin Ther. 2020 Apr;42(4):614-624.

(6) Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etzkorn K, Barish CF, Pruitt R, Cash BD, Quirk D, Tiongco F, Sullivan S, Bernstein D. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2018 Sep;88(3):427-437.

Remimazolam wordt intraveneus toegediend als sedativum bij diagnostische of therapeutische ingrepen. De aanvangsdosis is 7 mg met zo nodig elke 2 min een aanvullende dosis van 2,5 mg met een maximum van 5 doses in 15 minuten.

Ter inleiding van anesthesie is veelal 10-40 mg remimazolam nodig. Wanneer remimazolam wordt gebruikt voor onderhoud van anesthesie wordt aanvankelijk 1 mg per minuut toegediend, zo nodig kunnen maximaal 3 doses van 6 mg per 60 minuten worden toegediend (1).

DRUID (informatie voor de patiënt) heeft geen informatie beschikbaar over remimazolam.

DRUID classificatiesysteem:

- category 0 (no or negligible influence on fitness to drive) [geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid.]
- category I (minor influence on fitness to drive) [weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category II (moderate influence on fitness to drive) [matig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]
- category III (severe influence on fitness to drive) [ernstig negatieve invloed op de rijvaardigheid.]

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Pesic M, Schippers F, Saunders R, Webster L, Donsbach M, Stoehr T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal remimazolam-a randomized controlled clinical trial. Eur J Clin Pharmacol. 2020 Nov;76(11):1505-1516. Gerandomiseerde, dubbelblinde, cross-over studie met placebo en remimazolam intranasaal	Deelnemers 12 gezonde vrijwilligers (18-45 jaar) Medicatie Remimazolam -4 mg intraveneus -10/20/40 mg intranasaal (niet geregistreerd) in de ochtend Moment van meting Baseline(alle testen) en op verschillende tijden 5 -180 minuten na de dosis (frequentie verschilt per test)	Resultaten De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Reactietijd en psychomotore functies: een 'simple reaction time test (CANTAB RTI)' werd uitgevoerd 20, 30, 60 en 180 min na de dosis. Alleen 20 en 40 mg intranasaal remimazolam hadden een significant effect op RTI. Het piekeffect was na 30-40 minuten en verdween binnen een uur. • Uitvoerende functies: een Paired associates learning (PAL) test is uitgevoerd 10, 30, 60 en 180 min na de dosis. Alleen 20 en 40 mg intranasaal remimazolam hadden een significant effect op PAL. Remimazolam iv en 10 mg intranasaal hadden geen effect. Het piekeffect was na 10-20 minuten. • Subjectieve sedatie: dit werd gemeten 5, 10, 30, 60 en 180 minuten na de dosis met 'visual analogue scales (VAS)'. Alle doseringen/vormen van remimazolam gaven significante sedatie/relaxatie. Het piekeffect was na 10-20 min voor de lagere doseringen en >30 minuten voor de 40 mg dosis. Opmerkingen KNMP • De biologische beschikbaarheid van de intranasale preparaten varieerde van 26% (40 mg oplossing) tot ~50% (poeder en 10 mg oplossing). Globaal komt dit overeen met 10 mg resp. 20 mg remimazolam iv. Dit geeft een inschatting voor de geregistreerde dosis: 7 mg + 2,5 mg elke 2 min, max 5 doses in 15 minuten. • De gemeten halfwaardetijd is langer dan in de SmPC: ~ 30 min (iv) tot iets meer dan 1 uur (40 mg oplossing intranasaal). • Voor de domeinen vigilantie en uitvoerende functies geven de auteurs niet aan of het effect verdwenen was na 60 of 180 minuten. In figuur 1 in het artikel is wel te zien dat de gemiddelde plasmaconcentratie remimazolam na 90 minuten ondetecteerbaar is na iv toediening (< 2 nl/mL). De vergelijkbare intranasale dosis van 10 mg was wel detecteerbaar in het plasma tot 180 minuten na de dosis met een Tmax van ~ 10 minuten. • De gebruikte testen zijn niet gevalideerd met alcohol of geneesmiddelen met een bekend effect op de rijvaardigheid. VAS is een vragenlijst die ingevuld wordt door de patiënt en daarmee subjectief. De RTI is een simple reaction time test, welke over het algemeen niet gevoelig zijn voor lage BAC's. Een vergelijkbare test met PAL werd tevens niet beïnvloed door verschillende BAC's. • In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen vigilantie, aandacht en informatieverwerking en sensorische/perceptuele functies zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.
Chen X, Sang N, Song K, Zhong W,	Deelnemers	Resultaten

Wang H, Jiang J, Huang Y, Hu P. Psychomotor Recovery Following Remimazolam-induced Sedation and the Effectiveness of Flumazenil as an Antidote. Clin Ther. 2020 Apr;42(4):614-624. Gerandomiseerde, dubbelblinde, studies: 1 studie met oplopende dosis bij parallele groepen en 1 cross-over studie	Totaal 87 gezonde vrijwilligers (18-55 jaar). Verdeling: 1a. 79 p. 1b. 8 p. Medicatie Remimazolam iv 1a. 0,01 - 0,45 mg/kg (oplopende dosis in 11 cohorten) Eerste 3 cohorten iedereen remimazolam, daarna remimazolam of midazolam (0,075 mg/kg of 0,12 mg/kg) 1b. remimazolam 0,4 mg/kg bolus + 1,5 mg/kg/uur infuus 2 uur lang (+ flumazenil of placebo 5 min voor einde infuus) Moment van meting 1a. 1, 2, 3, 4 en 6 uur na de dosis. 1b. 20 min, 40 min, 1 uur, 1,5 uur, 2,5 uur en 4 uur na de dosis.	Bijzonderheden studieopzet Studie 1a: Dosis escalatie werd gestaakt als > 50% van de remimazolam groep > 5 min buiten bewustzijn was. De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname • Reactietijd en psychomotore functies: choice reaction time (CRT) en aantal correcte reacties (CRcorr) en simple reaction test (SRT) en aantal correcte reacties (SRcorr): 2 uur na de dosis waren deze testen niet significant anders dan baseline bij alle doseringen remimazolam en midazolam 0,075 mg/kg. Bij de bodysway test waren er minimale wijzigingen na 1 uur bij alle doses remimazolam in vergelijking met midazolam waar wel relevante wijzigingen gevonden werden. (1a) 45 minuten na het staken van het infuus waren er duidelijke beperkingen in CRT/CRcorr bij de placebogroep. Deze waren na 100 min verdwenen. De flumazenilgroep had geen verschil met baseline in CRT/CRcorr. Bij de bodyswaytest waren duidelijke effecten te zien in het eerste uur na het staken van het infuus bij de groep die placebo kreeg. (1b) • Sensorische/perceptuele functies: saccadic accuracy (SacAcc), SacRT, smooth pursuit eye moments: op deze testen waren er minimale wijzigingen na 1 uur bij alle doses remimazolam, in vergelijking met midazolam waar wel relevante wijzigingen gevonden werden. (1a) Er waren duidelijke effecten te zien in het eerste uur na het staken van het infuus bij de groep die placebo kreeg. (1b) • Uitvoerende functies: word recall. Er was geen verschil met baseline na de verschillende dosis remimazolam voor zowel 'immediate recall' (1,5-2 uur na dosis) als 'delayed recall' (4 uur na dosis). Bij midazolam werd wel een effect op beide parameters gevonden (1a). Na het infuus (placebo of flumazenil) werd wel effect gezien op delayed recall bij remimazolam, maar niet op immediate recall. (1b) • Subjectieve sedatie: dit werd door de onderzoekers beoordeeld met de bispectral index (BIS XP) en MOAA/S schalen. De langste hersteltijd was 30 min na de bolusinjectie bij 0,45 mg/kg remimazolam. (1a) Na het infuus waren de vrijwilligers na 35 minuten volledig alert. Deze periode werd verkort tot 3,5 minuut na toediening van flumazenil. (1b) Opmerkingen KNMP • De auteurs concluderen naar aanleiding van de word recall na het infuus dat er residuele beperkende uitvoerende functies kunnen zijn, zelfs wanneer patiënten volledig alert zijn. <i>Zij adviseren om tenminste 2 uur geen auto te rijden na een kortdurende anesthesie.</i> • In de voor verkeersdeelname belangrijke domeinen vigilantie en aandacht en informatieverwerking zijn geen laboratoriumtests uitgevoerd.
---	--	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	DRUID heeft remimazolam niet beoordeeld.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Byfavo 20-04-21	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Remimazolam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voordat de patiënt remimazolam toegediend krijgt, moet hij/zij worden gewaarschuwd dat hij/zij geen voertuigen mag besturen of machines mag bedienen totdat hij/zij volledig is hersteld. Een arts dient te beslissen wanneer de patiënt naar huis mag of zijn/haar normale dagelijkse activiteiten mag hervatten, waarbij de arts zijn/haar besluit baseert op de gegevens over herstel afkomstig uit de klinische hoofdonderzoeken (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen de patiënt passend advies en ondersteuning te bieden bij de terugkeer naar huis na ontslag uit het ziekenhuis (zie rubriek 4.4). 4.8 Bijwerkingen Samenvatting CZS bijwerkingen: Duizeligheid: Vaak ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) Slaperigheid: Soms ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) 5.1 Farmacodynamische effecten Het primaire farmacodynamische effect van remimazolam is sedatie. Sedatie wordt waargenomen vanaf enkelvoudige bolusdoses van 0,05 tot 0,075 mg/kg bij gezonde jongvolwassenen, waarbij het effect 1 tot 2 minuten na toediening optreedt. Inductie van lichte tot matige sedatie gaat gepaard met plasmaspiegels van ongeveer 0,2 µg/ml. Bewusteloosheid wordt waargenomen bij doses van 0,1 mg/kg (ouderen) of 0,2 mg/kg (gezonde jongvolwassenen) en gaat gepaard met plasmaconcentraties van ongeveer 0,65 µg/ml. Diepte en duur van sedatie en herstel na sedatie zijn afhankelijk van de dosis. <i>De tijd tot volledige alertheid voor 0,075 mg/kg remimazolam was 10 minuten.</i> Opmerking KNMP: Volledig alert is gedefinieerd als 3 opeenvolgende MOAA/S-metingen met een score 5 na de starttijd van de laatste dosis remimazolam. Tabel 8 in de SmPC geeft een mediane tijd tot volledige alertheid van 13 minuten. De tijd tot klaar voor ontslag (o.b.v. looptest) is mediaan 51 minuten en tijd tot 'normaal' (beoordeeld door patiënt zelf) is mediaan 3,2 uur.

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	III	23-04-2024