

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Byfavo 20 mg polvere per soluzione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene remimazolam besilato equivalente a 20 mg di remimazolam.  
Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 2,5 mg di remimazolam.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 79,13 mg di destrano 40 per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere di colore bianco-biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Remimazolam è indicato negli adulti per la sedazione procedurale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Remimazolam deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari con esperienza nei trattamenti sedativi. Per tutta la durata del trattamento il paziente deve essere monitorato da un altro operatore sanitario, che non sia coinvolto nello svolgimento della procedura e che abbia il solo compito di monitorare il paziente. Il suddetto personale deve essere addestrato nel rilevamento e nella gestione dell'ostruzione delle vie aeree, dell'ipoventilazione e dell'apnea, nonché nel mantenimento della pervietà delle vie aeree, nella ventilazione di supporto e nella rianimazione cardiovascolare. La funzione cardiaca e respiratoria del paziente deve essere monitorata continuamente. Devono essere immediatamente disponibili medicinali per la rianimazione, apparecchiature adeguate all'età e di dimensioni idonee per ripristinare la pervietà delle vie aeree, e la ventilazione con pallone autoespansibile. Deve essere prontamente a disposizione un medicinale per neutralizzare le benzodiazepine (flumazenil).

### Posologia

La dose di remimazolam deve essere titolata individualmente fino a raggiungere una dose efficace che fornisca il livello desiderato di sedazione e riduca al minimo le reazioni avverse (vedere la tabella 1). Se necessario, è possibile somministrare dosi aggiuntive per indurre o mantenere il livello di sedazione desiderato. Prima della somministrazione di eventuali dosi supplementari, devono trascorrere almeno 2 minuti per valutare in modo esauriente l'effetto sedativo. Qualora 5 dosi di remimazolam non

determinassero il livello di sedazione desiderato nell'arco di 15 minuti, occorre prendere in considerazione un altro sedativo o un sedativo supplementare. Remimazolam è associato a rapidi insorgenza e termine della sedazione. Nelle sperimentazioni cliniche, il picco di sedazione si è verificato 3-3,5 minuti dopo il bolo iniziale e i pazienti erano completamente svegli 12-14 minuti dopo l'ultima dose di remimazolam.

È noto che i medicinali somministrati in concomitanza con oppioidi aumentano l'effetto sedativo di remimazolam e riducono la risposta ventilatoria alla stimolazione con anidride carbonica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

**Tabella 1. Indicazioni di dosaggio per gli adulti\***

	<b>Adulti di età &lt; 65 anni</b>	<b>Anziani di età ≥ 65 anni e/o con ASA-PS# III-IV e/o peso corporeo &lt; 50 kg</b>
<b>Sedazione procedurale con oppioidi**</b>	<p><u>Induzione</u> Somministrare l'oppioide* Attendere 1-2 min Dose iniziale:  Iniezione: 5 mg (2 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u>  Iniezione: 2,5 mg (1 mL) per 15 sec</p> <p>La massima dose cumulativa somministrata nelle sperimentazioni cliniche è stata di 33 mg.</p>	<p><u>Induzione</u> Somministrare l'oppioide* Attendere 1-2 min Dose iniziale:  Iniezione: 2,5-5 mg (1-2 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u>  Iniezione: 1,25-2,5 mg (0,5-1 mL) per 15 sec</p> <p>La massima dose cumulativa somministrata nelle sperimentazioni cliniche è stata di 17,5 mg.</p>
<b>Sedazione procedurale senza oppioidi</b>	<p><u>Induzione</u>  Iniezione: 7 mg (2,8 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u>  Iniezione: 2,5 mg (1 mL) per 15 sec</p> <p>La massima dose cumulativa somministrata nelle sperimentazioni cliniche è stata di 33 mg.</p>	<p><u>Induzione</u>  Iniezione: 2,5-5 mg (1-2 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u>  Iniezione: 1,25-2,5 mg (0,5-1 mL) per 15 sec</p> <p>La massima dose cumulativa somministrata nelle sperimentazioni cliniche è stata di 17,5 mg.</p>

\* Per la somministrazione a pazienti che assumono contemporaneamente oppioidi, inibenti il sistema nervoso centrale, alcol o benzodiazepine vedere paragrafo 4.4.

\*\* Ad esempio 50 microgrammi di fentanil o una dose opportunamente ridotta per i pazienti anziani o debilitati. Per le dosi di fentanil somministrate nelle sperimentazioni cliniche vedere paragrafo 5.1.

# American Society of Anesthesiologists Physical Status

### Popolazioni speciali

*Anziani, pazienti con stato fisico (ASA-PS) III-IV, come definito dalla American Society of Anesthesiologists (Società Americana di Anestesiologia) e pazienti con peso corporeo < 50 kg*  
I pazienti anziani e i pazienti con ASA-PS III-IV potrebbero essere più sensibili agli effetti dei sedativi. Pertanto, nel decidere un adeguamento del dosaggio individuale in questi pazienti, prima della somministrazione di remimazolam è estremamente importante valutare attentamente le

condizioni generali dei pazienti di età  $\geq 65$  anni e/o con ASA-PS III-IV, in particolare quelli con basso peso corporeo ( $< 50$  kg) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione renale*

In presenza di compromissione renale di qualsiasi grado [compresi i pazienti con tasso di filtrazione glomerulare (GFR)  $< 15$  mL/min] non è richiesto alcun adeguamento del dosaggio.

#### *Compromissione epatica*

L'enzima che metabolizza remimazolam [carbossilesterasi-1 (CES-1)] è prevalentemente localizzato nel fegato e la clearance di remimazolam è influenzata dall'intensificazione degli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh di 5 e 6) o moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) non è raccomandato alcun adeguamento della dose. In pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh da 10 a 15, dati ottenuti da soli 3 soggetti nelle sperimentazioni cliniche), gli effetti clinici potrebbero risultare più evidenti e protrarsi per più tempo rispetto ai soggetti sani. In questi pazienti non sono necessari adeguamenti della dose, ma occorre prestare debita attenzione alle tempistiche delle dosi di titolazione e remimazolam deve essere titolato con attenzione fino al raggiungimento dell'effetto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di remimazolam nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e  $< 18$  anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Remimazolam è per uso endovenoso. Remimazolam deve essere ricostituito prima dell'uso con una soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione e sulla somministrazione con altri liquidi, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia *gravis* instabile.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni avverse cardiorespiratorie

In seguito all'uso di remimazolam sono state segnalate reazioni avverse cardiorespiratorie, tra cui depressione respiratoria, bradicardia e ipotensione. La somministrazione di remimazolam può essere associata ad un aumento transitorio della frequenza cardiaca (10-20 battiti al minuto), già 30 secondi dopo l'inizio del dosaggio (che corrisponde al tempo per raggiungere la massima concentrazione di remimazolam) prima di risolversi nell'arco di circa 30 minuti dalla fine della somministrazione. Questo aumento della frequenza cardiaca coincide con una riduzione della pressione arteriosa e potrebbe confondere la correzione del QT per la frequenza cardiaca traducendosi in un breve prolungamento del QTcF nei primi minuti successivi alla somministrazione del medicinale. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti anziani (di età  $\geq 65$  anni), nei pazienti con compromissione della funzione respiratoria e/o cardiaca o nei pazienti con peggiori condizioni generali di salute (vedere paragrafo 4.2).

### Uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di remimazolam e oppioidi può provocare sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte. Si raccomanda cautela nei pazienti che utilizzano oppioidi da lungo tempo; non si deve presumere che questi effetti si attenueranno (vedere paragrafo 4.5).

### Uso concomitante di alcol/inibenti il sistema nervoso centrale

Si deve evitare l'uso concomitante di remimazolam con alcol o/e inibenti il sistema nervoso centrale. Si deve evitare l'assunzione di alcol per 24 ore prima della somministrazione di remimazolam. Tale uso concomitante ha la capacità di aumentare gli effetti clinici di remimazolam, che possono includere sedazione severa o depressione respiratoria clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

### Uso cronico di inibenti il SNC

I pazienti in terapia cronica con benzodiazepine (ad es. per l'insonnia o disturbi d'ansia) possono sviluppare una tolleranza agli effetti sedativi di remimazolam. Pertanto, per ottenere il livello di sedazione desiderato può essere necessaria una dose cumulativa di remimazolam più elevata. Si raccomanda di seguire il regime di titolazione di cui al paragrafo 4.2 e di titolare in base alla risposta sedativa del paziente fino a ottenere la profondità di sedazione desiderata (vedere paragrafo 4.5).

### Monitoraggio

Remimazolam deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari con esperienza nei trattamenti sedativi che non siano coinvolti nello svolgimento della procedura, in un contesto clinico adeguatamente predisposto per il monitoraggio e il supporto delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. Il personale addetto alla somministrazione deve essere adeguatamente formato per riconoscere e gestire le reazioni avverse previste, compresa la necessità di rianimazione respiratoria e cardiaca (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere attentamente monitorati durante e dopo la procedura per rilevare segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Inoltre il medico deve essere a conoscenza del tempo normalmente necessario affinché i pazienti si riprendano dagli effetti di remimazolam e dell'uso concomitante di oppioidi usati nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1), benché questo possa variare nei singoli pazienti. I pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando l'operatore sanitario non ritenga che si siano sufficientemente ripresi.

### Amnesia

Remimazolam può causare amnesia anterograda. L'amnesia, se prolungata, può comportare problemi nei pazienti ambulatoriali in attesa di dimissione dopo l'intervento. Dopo aver ricevuto remimazolam, i pazienti devono essere esaminati dal medico e dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio, solo previa consulenza e assistenza adeguate.

### Compromissione epatica

Gli effetti clinici possono risultare più evidenti e protrarsi per più tempo nei pazienti con compromissione epatica severa, a causa della ridotta clearance (vedere paragrafo 5.2). È necessaria particolare cautela nella tempistica delle dosi di titolazione (vedere paragrafo 4.2). Questi pazienti possono essere più suscettibili di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.8).

### Miastenia gravis

Si deve usare particolare cautela nella somministrazione di remimazolam a pazienti affetti da miastenia *gravis* (vedere paragrafo 4.3).

## Abuso del farmaco e dipendenza fisica

Remimazolam ha un potenziale di abuso e di induzione di dipendenza. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione al momento di prescrivere o somministrare remimazolam qualora si tema un maggior rischio di uso improprio o abuso.

## Eccipienti

### *Destrano*

Questo medicinale contiene in ciascun flaconcino 79,13 mg di destrano 40 per preparazioni iniettabili. Il destrano può causare reazioni anafilattiche/anafilattoidi in alcuni pazienti.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni farmacocinetiche

Remimazolam viene metabolizzato dalla CES di tipo 1A. Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica *in vivo*. I dati *in vitro* sono riassunti nel paragrafo 5.2.

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Aumento della sedazione con inibenti il sistema nervoso centrale e oppioidi*

La somministrazione concomitante di remimazolam con oppioidi e inibenti il sistema nervoso centrale, compreso l'alcol, può determinare un aumento della sedazione e depressione cardiorespiratoria. Tra gli esempi figurano derivati degli oppiacei (usati come analgesici, antitussivi o trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine (usate come ansiolitici o ipnotici), barbiturici, propofol, chetamina, etomidato; antidepressivi con attività sedativa, antistaminici anti-H1 non recenti e medicinali antiipertensivi ad azione centrale.

L'uso concomitante di remimazolam e oppioidi può provocare sedazione profonda e depressione respiratoria. I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di depressione respiratoria e per la profondità della sedazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si deve evitare l'assunzione di alcol nelle 24 ore precedenti alla somministrazione di remimazolam, poiché potrebbe aumentare notevolmente il relativo effetto sedativo (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di remimazolam in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Byfavo durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se remimazolam e il suo principale metabolita (CNS7054) siano escreti nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di remimazolam e CNS7054 nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso; pertanto deve essere evitata la somministrazione di remimazolam alle madri in allattamento. Qualora fosse necessario somministrare remimazolam, si consiglia di interrompere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione.

## Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di remimazolam sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento o sulla fertilità dovuto al trattamento con remimazolam (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Remimazolam compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Prima di ricevere remimazolam, il paziente deve essere avvisato di non guidare veicoli o utilizzare macchinari fino alla scomparsa degli effetti sedativi. Il medico deve decidere se autorizzare il paziente ad andare a casa o riprendere le normali attività, utilizzando come base per la propria decisione i dati di recupero derivati dalle sperimentazioni cliniche principali (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di fornire adeguata consulenza e sostegno al paziente al rientro a casa dopo la dimissione (vedere paragrafo 4.4).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti nei pazienti sottoposti a remimazolam per via endovenosa sono ipotensione (37,2 %), depressione respiratoria (13,1 %) e bradicardia (6,8 %). Per gestire la comparsa di tali reazioni avverse nella pratica clinica è necessario adottare precauzioni di sicurezza (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a remimazolam per via endovenosa osservate nelle sperimentazioni cliniche controllate in condizioni di sedazione procedurale e nel contestato post-marketing, sono riportate di seguito nella tabella 2 secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e la frequenza. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse**

Disturbi del sistema immunitario Non nota	Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso Comune Comune Non comune	Cefalea Capogiro Sonnolenza
Patologie cardiache Comune	Bradycardia <sup>1*</sup>
Patologie vascolari Molto comune	Ipotensione <sup>2*</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune Non comune	Depressione respiratoria <sup>3*</sup> Singhiozzo
Patologie gastrointestinali Comune Comune	Nausea Vomito
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Non comune Non comune	Brividi Sensazione di freddo

<sup>1</sup> La bradicardia comprende i seguenti eventi identificati: bradicardia, bradicardia sinusale e frequenza cardiaca diminuita.

<sup>2</sup> L'ipotensione comprende i seguenti eventi identificati: ipotensione, ipotensione diastolica, pressione arteriosa ridotta, pressione arteriosa sistolica diminuita e pressione arteriosa diastolica diminuita.

<sup>3</sup> La depressione respiratoria comprende i seguenti eventi identificati: ipossia, frequenza respiratoria diminuita, acidosi respiratoria, bradipnea, dispnea, saturazione di ossigeno diminuita, rumori respiratori anormali, ipopnea, depressione respiratoria e sofferenza respiratoria.

\* Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate"

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse segnalate quali ipotensione, depressione respiratoria e bradicardia rappresentano concetti medici che comprendono un gruppo di eventi (vedere le note 1-3 nella tabella 2); l'incidenza di quelle segnalate almeno nell'1 % dei pazienti trattati con remimazolam è illustrata, per livello di severità, nella tabella 3 sottostante.

**Tabella 3. Reazioni avverse selezionate**

Reazione avversa Termine dell'evento segnalato	Lieve	Moderata	Severa
Bradycardia			
Bradycardia	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Ipotensione			
Ipotensione	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Ipotensione diastolica	8,7 %	0	0
Depressione respiratoria			
Ipossia	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Frequenza respiratoria diminuita	1,5 %	0,4 %	0

### Altre popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani e/o pazienti con ASA-PS III-IV*

Nelle sperimentazioni controllate sulla sedazione procedurale, i pazienti di età  $\geq 65$  anni presentavano una maggior frequenza di eventi raggruppati sotto i termini di ipotensione (47,0 % vs 33,3 %) e depressione respiratoria (22,8 % vs 9,0 %) rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Anche i pazienti con ASA-PS III-IV hanno mostrato maggiore frequenza di ipotensione (43,6 % vs 35,6 %) e depressione respiratoria (17,6 % vs 11,8 %) rispetto ai pazienti con ASA-PS I-II. L'età più avanzata e



gli ASA-PS più elevati non sono stati associati a una maggiore frequenza di bradicardia. Vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.4.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Tra i pazienti arruolati in una sperimentazione dedicata alla valutazione di remimazolam in presenza di compromissione epatica, è stata segnalata depressione respiratoria (ipossia/saturazione di ossigeno diminuita) in 2 soggetti su 8 con moderata compromissione epatica e in 1 su 3 con severa compromissione epatica. Vedere anche il paragrafo 4.2.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio di remimazolam corrispondano a un'estensione delle relative azioni farmacologiche e potrebbero manifestarsi con uno o più dei seguenti segni e sintomi: capogiro, confusione, sonnolenza, visione annebbiata o nistagmo, agitazione, debolezza, ipotensione, bradicardia, depressione respiratoria e coma.

### Gestione del sovradosaggio

I segni vitali del paziente devono essere monitorati e si devono avviare le misure di supporto indicate dallo stato clinico del paziente, tra cui la protezione delle vie aeree, la conferma di un'adeguata ventilazione e l'individuazione di un adeguato accesso endovenoso. In particolare, i pazienti possono necessitare di un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o gli effetti sul sistema nervoso centrale.

Flumazenil, un antagonista specifico del recettore delle benzodiazepine, è indicato per la neutralizzazione completa o parziale degli effetti sedativi delle benzodiazepine e può essere utilizzato in situazioni in cui è noto o sospetto il sovradosaggio con remimazolam.

Flumazenil è inteso come coadiuvante e non come sostitutivo della corretta gestione del sovradosaggio di benzodiazepine. Flumazenil neutralizza soltanto gli effetti indotti dalle benzodiazepine, ma non quelli di altri medicinali concomitanti, ad es. degli oppioidi.

I pazienti trattati con flumazenil devono essere monitorati per un'ulteriore sedazione, depressione respiratoria e altri effetti residui delle benzodiazepine durante un periodo appropriato dopo il trattamento. Tuttavia, poiché l'emivita di eliminazione di flumazenil è approssimativamente la stessa di remimazolam, il rischio di un'ulteriore sedazione dopo la somministrazione di flumazenil è basso.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicoletici, ipnotici e sedativi, codice ATC: N05CD14.

#### Meccanismo d'azione

Remimazolam è un sedativo benzodiazepinico ad azione ultrarapida. Gli effetti di remimazolam sul sistema nervoso centrale dipendono dalla dose somministrata per via endovenosa e dalla presenza o assenza di altri medicinali. Remimazolam si lega con elevata affinità ai siti benzodiazepinici dei recettori dell'acido gamma-ammino butirrico di tipo A [GABA<sub>A</sub>], mentre il suo metabolita acido

carbossilico (CNS7054) ha un'affinità per tali recettori di circa 300 volte inferiore. Remimazolam non mostra una chiara selettività tra i sottotipi del recettore GABA<sub>A</sub>.

### Effetti farmacodinamici

Il principale effetto farmacodinamico di remimazolam è la sedazione.

La sedazione si osserva a partire da una singola dose in bolo di 0,05-0,075 mg/kg in giovani adulti sani, con inizio a 1-2 min dalla somministrazione del medicinale. L'induzione della sedazione da lieve a moderata è associata a livelli plasmatici di circa 0,2 µg/mL. A dosi di 0,1 mg/kg (anziani) o 0,2 mg/kg (giovani adulti sani) si osserva perdita di coscienza ed è associata a concentrazioni plasmatiche di circa 0,65 µg/mL. La profondità, la durata e il recupero dalla sedazione dipendono dalla dose. Il tempo necessario al completo risveglio è stato di 10 min per 0,075 mg/kg di remimazolam.

Dopo la somministrazione, remimazolam può causare amnesia anterograda che impedisce ai pazienti di ricordare ciò che avviene durante la procedura. I dati del questionario di Brice derivati da 743 pazienti trattati con remimazolam, valutati 10 minuti dopo il completo risveglio e un giorno dopo la procedura, mostrano che il 76 % dei pazienti non aveva alcuna memoria della procedura.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di remimazolam si è basata su due studi principali, CNS7056-006 e CNS7056-008, condotti su pazienti adulti (di età compresa tra 18 e 95 anni) con ASA-PS I-III, rispettivamente, in attesa di colonscopia o broncoscopia. La banca dati sulla sicurezza di remimazolam comprendeva inoltre una sperimentazione dedicata relativa alla sicurezza e all'efficacia, CNS7056-015, in pazienti con ASA-PS III/IV.

CNS7056-006 e CNS7056-008 sono due sperimentazioni cliniche di fase 3 in doppio cieco, randomizzate, caratterizzate da controllo attivo e con placebo, in pazienti adulti sottoposti rispettivamente a colonscopia e broncoscopia. A tutti i pazienti è stato somministrato fentanil a fini analgesici prima e durante la procedura (50 o 75 µg oppure una dose ridotta per i pazienti anziani/debilitati e dosi supplementari di 25 µg ad un intervallo di almeno 5 minuti, se necessario, ma non superiori a 200 µg). I pazienti sono stati randomizzati a remimazolam, a midazolam somministrato secondo la posologia approvata a livello locale negli Stati Uniti o a placebo con midazolam come terapia di emergenza, somministrato a discrezione dello sperimentatore.

I gruppi trattati con remimazolam e placebo sono stati in doppio cieco, mentre il braccio con midazolam era in aperto, in ragione del diverso regime posologico previsto per midazolam. Dopo un trattamento preliminare con fentanil a fini analgesici, ai pazienti è stata somministrata una dose iniziale di 5,0 mg (2 mL) di remimazolam o di placebo corrispondente per 1 minuto o 1,75 mg di midazolam per 2 minuti (o 1,0 mg di midazolam per pazienti di età ≥ 60 anni o debilitati o affetti da patologia cronica). Per i bracci trattati con remimazolam e con placebo, sono state consentite dosi supplementari di 2,5 mg (1 mL) a distanza di almeno 2 minuti fino a raggiungere una sedazione adeguata e, se necessario, per mantenere la sedazione. In riferimento a midazolam, è stata consentita una dose supplementare di 1,0 mg per 2 minuti con un intervallo di 2 minuti tra una dose e l'altra (o 0,5 mg per i pazienti di età ≥ 60 anni o debilitati o affetti da patologia cronica) al fine di raggiungere e mantenere un'adeguata sedazione.

Il numero di dosi integrative e dosi totali somministrate di remimazolam, midazolam come terapia di emergenza e fentanil è riportato nella tabella 4.

**Tabella 4. Numero di dosi integrative e dosi totali di remimazolam, midazolam come terapia di emergenza e fentanil in sperimentazioni cliniche di fase 3 con remimazolam per via endovenosa (serie di sicurezza)**

Parametro (media ± deviazione standard)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 296)	Midazolam (N = 102)	Placebo (midazolam come terapia di emergenza) (N = 60)	Remimazolam (N = 303)	Midazolam (N = 69)	Placebo (midazolam come terapia di emergenza) (N = 59)
Numero di dosi integrative del farmaco in studio	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Dosi totali di farmaco in studio (mg)	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Dosi totali di midazolam come terapia di emergenza (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
Dosi totali di fentanil (µg)	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 80

La serie di sicurezza è composta da tutti i pazienti randomizzati ai quali è stata somministrata qualsiasi quantità del farmaco in studio.

L'endpoint primario, ossia l'esito positivo della procedura, è stato definito come l'insieme di tutti i seguenti fattori:

- completamento della procedura di colonscopia/broncoscopia, E
- nessuna necessità di un farmaco sedativo di emergenza, E
- nessuna necessità di più di 5 dosi di farmaco in studio in una finestra temporale di 15 minuti (per midazolam: nessuna necessità di più di 3 dosi in una finestra temporale di 12 minuti).

Sono stati registrati tassi di esito positivo statisticamente significativi più elevati per la differenza tra remimazolam e placebo ( $p < 0,0001$ ; tabella 5 e tabella 6). I confronti tra remimazolam e midazolam sono descrittivi e non sono stati eseguiti test per stabilire la significatività. Nella sperimentazione dedicata relativa alla sicurezza e all'efficacia, CNS7056-015, in pazienti con ASA-PS III/IV sono stati osservati risultati simili, il tasso di esito positivo della procedura è stato di 27/32 (84,4 %) per remimazolam e dello 0 % per il placebo.

**Tabella 5. Tassi di esito positivo della procedura in sperimentazioni cliniche di fase 3 con remimazolam per via endovenosa per una durata della procedura < 30 minuti (serie di intenzione al trattamento)**

Sperimentazione	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 297)	Midazolam (N = 100)	Placebo (midazolam come terapia di emergenza) (N = 58)	Remimazolam (N = 280)	Midazolam (N = 69)	Placebo (midazolam come terapia di emergenza) (N = 58)
Braccio di trattamento						
Esito positivo della procedura [N (%)]	272 (91,6 %)	26 (26,0 %)	1 (1,7 %)	232 (82,9 %)	22 (31,9 %)	2 (3,5 %)
Esito negativo della procedura [N (%)]	25 (8,4 %) 9	74 (74,0 %) 63	57 (98,3 %) 55	48 (17,1 %) 38	47 (68,1 %) 37	56 (96,6 %) 53
Medicinale sedativo di emergenza assunto (N)						
Troppe dosi nel tempo (N)	17	55	42	10	10	10
Procedura non completata (N)	7	2	1	9	5	3

La serie di analisi di intenzione al trattamento comprende tutti i pazienti randomizzati.

**Tabella 6. Tassi di esito positivo della procedura in sperimentazioni cliniche di fase 3 con remimazolam per via endovenosa per una durata della procedura ≥ 30 minuti (serie di intenzione al trattamento)**

Sperimentazione	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N = 1)	Midazolam (N = 3)	Placebo (midazolam come terapia di emergenza) (N = 2)	Remimazolam (N = 30)	Midazolam (N = 4)	Placebo (midazolam come terapia di emergenza) (N = 5)
Braccio di trattamento						
Esito positivo della procedura [N (%)]	0	0	0	18 (60,0 %)	2 (50,0 %)	1 (20,0 %)
Esito negativo della procedura [N (%)]	1 (100 %) 1	3 (100,0 %) 3	2 (100 %) 2	12 (40,0 %) 11	2 (50,0 %) 2	4 (80,0 %) 4
Medicinale sedativo di emergenza assunto (N)						
Troppe dosi nel tempo (N)	1	1	2	4	0	0
Procedura non completata (N)	0	0	0	0	0	0

La serie di analisi di intenzione al trattamento comprende tutti i pazienti randomizzati.

Il profilo relativo all'inizio e al recupero di remimazolam è stato caratterizzato da endpoint secondari del tempo all'evento valutati nelle due sperimentazioni di fase 3, CNS7056-006 e CNS7056-008. Nel gruppo trattato con remimazolam il tempo all'inizio della procedura è stato più breve ( $p < 0,01$ ) rispetto al gruppo con placebo (midazolam come terapia di emergenza) (tabella 7). Il tempo di recupero viene presentato in base alla durata della procedura (tabelle 8 e 9).

**Tabella 7. Tempo all'inizio della procedura nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 con remimazolam per via endovenosa (serie di intenzione al trattamento)**

Sperimentazione	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam come terapia di emergenza)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam come terapia di emergenza)
Numero di pazienti in analisi	296	102	60	300	68	60
Mediana (IC al 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

La serie di analisi di intenzione al trattamento comprende tutti i pazienti randomizzati.

IC: intervallo di confidenza

**Tabella 8. Tempo di recupero nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 con remimazolam per via endovenosa per una durata della procedura < 30 minuti (serie di intenzione al trattamento)**

Sperimentazione	CNS7056-006			CNS7056-008		
Braccio di trattamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam come terapia di emergenza)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam come terapia di emergenza)
Tempo al risveglio completo <sup>1</sup> dall'ultima dose (minuti)						
Numero di pazienti in analisi	284	97	57	268	63	54
Mediana (IC al 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
Tempo necessario per essere pronti alla dimissione <sup>2</sup> dall'ultima dose (minuti)						
Numero di pazienti in analisi	294	98	58	260	62	53
Mediana (IC al 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
Tempo di ritorno alla normalità <sup>3</sup> dall'ultima dose (ore)						
Numero di pazienti in analisi	292	95	54	230	56	46
Mediana (IC al 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

*NB*<sup>1</sup>: il risveglio completo è definito come la prima di tre misurazioni consecutive di MOAA/S pari a 5 dopo l'inizio dell'ultima dose del farmaco in studio o di emergenza.

*NB*<sup>2</sup>: il tempo necessario affinché il paziente sia pronto per essere dimesso è stato stabilito sulla base di un test del cammino.

*NB*<sup>3</sup>: la data e l'ora di "ritorno alla normalità" dal punto di vista soggettivo del paziente sono state registrate dall'infermiere dello studio tramite contatto telefonico il giorno 4 (+3/-1 giorni) dopo la procedura.

La serie di analisi di intenzione al trattamento comprende tutti i pazienti randomizzati.

IC: intervallo di confidenza

**Tabella 9. Tempo di recupero nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 con remimazolam per via endovenosa per una durata della procedura  $\geq 30$  minuti (serie di intenzione al trattamento)**

Sperimentazione	CNS7056-006			CNS7056-008		
Braccio di trattamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam come terapia di emergenza)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam come terapia di emergenza)
Tempo al risveglio completo <sup>1</sup> dall'ultima dose (minuti)						
Numero di pazienti in analisi	1	3	2	30	4	5
Mediana (IC al 95 %)	6,0 (N/A)	27,0 (25,0, 28,0)	22,5 (21,0, 24,0)	34,8 (16,2, 47,4)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Min, max	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Tempo necessario per essere pronti alla dimissione <sup>2</sup> dall'ultima dose (minuti)						
Numero di pazienti in analisi	1	3	2	29	4	5
Mediana (IC al 95 %)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Min, max	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Tempo di ritorno alla normalità <sup>3</sup> dall'ultima dose (ore)						
Numero di pazienti in analisi	1	3	2	19	4	3
Mediana (IC al 95 %)	3,3 (N/A)	8,1 (7,0, 14,4)	5,2 (4,6, 5,8)	16,7 (4,7, 21,0)	2,7 (0,9, 5,1)	9,1 (3,6, 37,0)
Min, max	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

NB<sup>1</sup>: il risveglio completo è definito come la prima di tre misurazioni consecutive di MOAA/S pari a 5 dopo l'inizio dell'ultima dose del farmaco in studio o di emergenza.

NB<sup>2</sup>: il tempo necessario affinché il paziente sia pronto per essere dimesso è stato stabilito sulla base di un test del cammino.

NB<sup>3</sup>: la data e l'ora di "ritorno alla normalità" dal punto di vista soggettivo del paziente sono state registrate dall'infermiere dello studio tramite contatto telefonico il giorno 4 (+3/-1 giorni) dopo la procedura.

La serie di analisi di intenzione al trattamento comprende tutti i pazienti randomizzati.

IC: intervallo di confidenza

N/A: non applicabile

### Sicurezza clinica

In procedure di durata inferiore ai 30 minuti, l'incidenza di eventi avversi emersi dal trattamento, nei gruppi con remimazolam, midazolam e placebo è stata rispettivamente pari a 80,9 %, 90,8 % e 82,3 %. In procedure di durata pari o superiore a 30 minuti, l'incidenza di eventi avversi emersi dal trattamento è stata dell'87,1 % nel gruppo trattato con remimazolam e del 100 % tanto nei gruppi trattati con midazolam quanto in quelli trattati con placebo.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Byfavo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la condizione di sedazione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Remimazolam viene somministrato per via endovenosa.

### Distribuzione

Remimazolam ha un'emivita media di distribuzione ( $t_{1/2\alpha}$ ) compresa tra 0,5 e 2 minuti. Il suo volume di distribuzione ( $V_z$ ) è pari a 0,9 l/kg. Remimazolam e il suo principale metabolita (CNS7054) presentano un legame moderato (~90 %) alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

### Biotrasformazione

Remimazolam è un farmaco del gruppo degli esteri che viene rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente inattivo dell'acido carbossilico (CNS7054) dalla CES-1, presente soprattutto nel fegato.

La principale via di metabolismo di remimazolam è mediante la conversione in CNS7054, che poi viene ulteriormente metabolizzato in minima parte per idrossilazione e glucuronidazione. La conversione in CNS7054 è mediata dalle carbossilesterasi epatiche (principalmente di tipo 1A), senza alcun contributo significativo degli enzimi del citocromo P450.

Gli studi *in vitro* non hanno evidenziato inibizione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8 del citocromo P450 da parte di remimazolam o del CNS7054. Non vi è alcuna induzione dei principali isoenzimi inducibili, 1A2, 2B6 e 3A4, del P450 nell'uomo. Gli studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna influenza clinicamente rilevante degli inibitori e dei substrati delle CES sul metabolismo di remimazolam. Remimazolam non è risultato un substrato rilevante di un gruppo di trasportatori di farmaci umani [OATP1B1, OATP1B3, BCRP e MDR1 (= glicoproteina P)]. Lo stesso vale per il CNS7054, testato per MRP2-4. Al contrario, si è scoperto che il CNS7054 è un substrato di MDR1 e BCRP. Con remimazolam o CNS7054 non è stata osservata alcuna inibizione significativa dei trasportatori di farmaci umani, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP o MDR1.

### Eliminazione

Remimazolam presenta un'emivita media di eliminazione ( $t_{1/2\beta}$ ) compresa tra 7 e 11 minuti. La clearance è elevata ( $68 \pm 12$  l/h) e non è correlata al peso corporeo. In soggetti sani almeno l'80 % della dose di remimazolam viene escreta nelle urine sotto forma di CNS7054 entro 24 ore. Nelle urine si rilevano solo tracce (< 0,1 %) di remimazolam inalterato.

### Linearità

Nei volontari umani la dose di remimazolam rispetto alla concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) di remimazolam e all'esposizione totale ( $AUC_{0-\infty}$ ) ha suggerito una relazione dose-proporzionale nell'intervallo di dosi 0,01-0,5 mg/kg.

### Popolazione speciale

#### *Anziani*

Non vi è alcun effetto significativo relativo all'età sulla farmacocinetica di remimazolam somministrato per la sedazione procedurale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di remimazolam non è stata alterata nei pazienti con compromissione renale da lieve a terminale che non necessitavano di dialisi (inclusi i pazienti con GFR < 15 mL/min) (vedere paragrafo 4.2).



### *Compromissione epatica*

Una severa compromissione della funzionalità epatica ha determinato una riduzione della clearance e, di conseguenza, un recupero prolungato dalla sedazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali a cui è stata somministrata per infusione la soluzione di dosaggio con concentrazioni simili a quella usata nella pratica clinica, sono le seguenti:

le lesioni primarie dovute a un'irritazione meccanica della parete vascolare durante la procedura di iniezione possono essere aggravate da concentrazioni di remimazolam superiori a 1-2 mg/mL (infusione) o superiori a 5 mg/mL durante la somministrazione in bolo.

### Riproduzione e sviluppo

Gli studi di tossicità riproduttiva effettuati a livello della dose massima tollerata non hanno rivelato alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile e sui parametri della funzione riproduttiva. Negli studi di embriotossicità condotti in ratti e conigli, anche ai livelli di dose più elevata, che hanno mostrato tossicità materna, sono stati osservati effetti embriotossici solo marginali (riduzione del peso fetale e leggero aumento di incidenza di riassorbimenti precoci e totali). Remimazolam e il suo principale metabolita sono escreti nel latte materno di ratti e conigli. Il principale metabolita inattivo CNS7054 è stato rilevato nel plasma dei cuccioli di coniglio in allattamento; tuttavia, non è noto se remimazolam sia trasferito alla prole in allattamento tramite il latte.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Destrano 40 per preparazioni iniettabili

Lattosio monoidrato

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Le incompatibilità fra Byfavo e le soluzioni somministrate in concomitanza possono provocare precipitazioni/torbidità che possono causare un'occlusione del sito di accesso vascolare. Byfavo è incompatibile con la soluzione di Ringer lattato (nota anche come soluzione di sodio lattato composto o soluzione di Hartmann), la soluzione di Ringer acetato e la soluzione di sodio bicarbonato di Ringer per infusione e altre soluzioni alcaline, poiché la solubilità del prodotto è bassa a un pH di 4 o superiore.

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza nella stessa linea d'infusione con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcini integri

4 anni

### Stabilità durante l'uso dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore tra 20 °C e 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo se il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo (alluminio) con capsula di chiusura blu a strappo in polipropilene.

Confezione: confezione da 10 flaconcini

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Istruzioni per l'uso

Byfavo deve essere ricostituito in condizioni asettiche prima della somministrazione.

Byfavo deve essere ricostituito aggiungendo 8,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). La soluzione ricostituita è limpida, da incolore a giallo chiaro e praticamente priva di particolato visibile, e contiene 2,5 mg/mL di remimazolam. Qualora si osservi del particolato visibile o alterazione del colore, la soluzione deve essere gettata via. Byfavo è esclusivamente monouso. Dopo l'apertura, normalmente il contenuto del flaconcino deve essere utilizzato immediatamente (paragrafo 6.3). Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

##### Somministrazione con altri liquidi

Nella ricostituzione di Byfavo in sodio cloruro (0,9 %), è stata dimostrata la compatibilità con:  
glucosio al 5 % p/v, infusione endovenosa;  
glucosio al 20 % p/v, soluzione per infusione,  
sodio cloruro allo 0,45 % p/v e glucosio al 5 % p/v, soluzione per infusione;  
sodio cloruro allo 0,9 % p/v, infusione endovenosa;  
soluzione di Ringer sodio cloruro 8,6 g/l, potassio cloruro 0,3 g/l, calcio cloruro diidrato 0,33 g/l)

##### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania  
Tel. +800 4453 4453  
e-mail: info@paion.com

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1505/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Byfavo 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene remimazolam besilato equivalente a 50 mg di remimazolam. Dopo la ricostituzione, ogni mL di concentrato contiene 5 mg di remimazolam. È necessaria la diluizione per raggiungere la concentrazione finale di 1-2 mg/mL

### Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 198 mg di destrano 40 per preparazioni iniettabili.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione (polvere per concentrato).

Polvere di colore bianco-biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Remimazolam 50 mg è indicato negli adulti per l'induzione endovenosa e il mantenimento dell'anestesia generale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Remimazolam deve essere somministrato esclusivamente in ospedali o in unità di terapia di day hospital debitamente attrezzati da medici con formazione in anestesia.

Le funzioni cardiaca e respiratoria devono essere monitorate costantemente (ad es. elettrocardiogramma [ECG], pulsossimetria) e devono essere immediatamente disponibili strutture per il mantenimento delle vie aeree e della ventilazione artificiale del paziente, nonché altre strutture di rianimazione in ogni momento (vedere paragrafo 4.4).

### Posologia

La dose di Byfavo deve essere personalizzata in base alla risposta del paziente e ai premedicamenti utilizzati.

Ulteriori agenti analgesici oppiacei sono solitamente somministrati in combinazione con Byfavo.

### Induzione di anestesia

Il tasso di infusione di remimazolam deve regolato su 6 mg/min e misurato rispetto alla risposta del paziente, finché segni clinici non mostrano l'insorgenza dell'anestesia e, in casi in cui fosse necessario, può essere aumentato fino a un massimo di 12 mg/min.

La maggior parte dei pazienti adulti richiede probabilmente 10-40 mg di Byfavo.

### Mantenimento dell'anestesia

L'anestesia viene mantenuta somministrando remimazolam tramite infusione continua.

La dose iniziale raccomandata per il mantenimento dell'anestesia è di 1 mg/min di remimazolam con un intervallo di 0,1-2,5 mg/min secondo il giudizio clinico, per poter mantenere un'anestesia soddisfacente.

Per il mantenimento dell'anestesia durante l'infusione continua, possono essere somministrati boli supplementari di 6 mg nell'arco di un minuto secondo i requisiti clinici. Nell'arco di 60 minuti, possono essere somministrati un massimo di tre (3) boli a una distanza minima di 5 minuti.

Verso la fine dell'intervento chirurgico (ad es. 15 minuti prima della fine) la dose di remimazolam può essere diminuita per facilitare una ripresa più rapida dagli effetti dell'anestesia.

### Popolazioni speciali

*Anziani, pazienti con stato fisico (ASA-PS) III-IV, come definito dalla American Society of Anesthesiologists (Società Americana di Anestesiologia) e pazienti con peso corporeo < 50 kg*  
I pazienti anziani e i pazienti con ASA-PS III-IV potrebbero essere più sensibili agli effetti degli anestetici. Pertanto, nel decidere un adeguamento della dose individuale in questi pazienti, prima della somministrazione di remimazolam, un'attenta valutazione delle condizioni generali dei pazienti di età  $\geq 65$  anni e/o con ASA-PS III-IV, in particolare quelli con basso peso corporeo (< 50 kg) è di particolare importanza (vedere paragrafo 4.4). La dose iniziale deve essere considerata all'intervallo più basso.

#### *Compromissione renale*

In presenza di compromissione renale di qualsiasi grado [compresi i pazienti con tasso di filtrazione glomerulare (GFR) < 15 mL/min] non è richiesto alcun adeguamento della dose.

#### *Compromissione epatica*

L'enzima che metabolizza remimazolam [carbossilesterasi-1 (CES-1)] è prevalentemente localizzato nel fegato e la clearance di remimazolam è influenzata dall'intensificazione degli stadi di compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh di 5 e 6) o moderata (punteggio Child-Pugh da 7 a 9) non è raccomandato alcun adeguamento della dose. In pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child-Pugh da 10 a 15, dati ottenuti da soli 3 soggetti nelle sperimentazioni cliniche), gli effetti clinici potrebbero risultare più evidenti e protrarsi per più tempo rispetto ai soggetti sani. In questi pazienti non sono necessari adeguamenti della dose, ma occorre prestare debita attenzione alle tempistiche delle dosi di titolazione e remimazolam deve essere titolato con attenzione fino al raggiungimento dell'effetto (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di remimazolam nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Altre popolazioni*

La sicurezza e l'efficacia di remimazolam nei pazienti sottoposti a chirurgia intracranica e nei pazienti con disturbi cognitivi preesistenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Remimazolam è per uso endovenoso. Remimazolam deve essere ricostituito e diluito prima dell'uso con 9 mg/mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione e sulla somministrazione con altri liquidi, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia *gravis* instabile.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Reazioni avverse cardiorespiratorie

In seguito all'uso di remimazolam sono state segnalate reazioni avverse cardiorespiratorie, tra cui depressione respiratoria, bradicardia e ipotensione. La somministrazione di remimazolam può essere associata ad un aumento transitorio della frequenza cardiaca (10-20 battiti al minuto), già 30 secondi dopo l'inizio del dosaggio. Questo aumento della frequenza cardiaca coincide con una riduzione della pressione arteriosa e potrebbe confondere la correzione del QT per la frequenza cardiaca traducendosi in un breve prolungamento del QTcF nei primi minuti successivi alla somministrazione del medicinale.

Particolare attenzione è richiesta nei pazienti anziani (di età  $\geq$  65 anni), nei pazienti con compromissione della funzione respiratoria e/o cardiaca o nei pazienti con peggiori condizioni generali di salute (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di remimazolam e oppioidi può provocare depressione respiratoria, coma e morte. Si raccomanda cautela nei pazienti che utilizzano oppioidi da lungo tempo; non si deve presumere che questi effetti si attenueranno (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso concomitante di alcol/inibenti il sistema nervoso centrale (SNC)

Si deve evitare l'uso concomitante di remimazolam con alcol o/e inibenti il sistema nervoso centrale. Si deve evitare l'assunzione di alcol per 24 ore prima della somministrazione di remimazolam. Tale uso concomitante ha la capacità di aumentare gli effetti clinici di remimazolam, che possono includere depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso cronico di inibenti il SNC

I pazienti in terapia cronica con benzodiazepine (ad es. per l'insonnia o disturbi d'ansia) possono sviluppare una tolleranza agli effetti sedativi/ipnotici di remimazolam. Pertanto, per ottenere il livello di anestesia desiderato può essere necessaria una dose cumulativa di remimazolam più elevata. Si può osservare un effetto simile anche con altri inibenti il SNC. Si raccomanda di seguire il regime di titolazione di cui al paragrafo 4.2 e di titolare in base alla risposta del paziente fino a ottenere la profondità di anestesia desiderata (vedere paragrafo 4.5).

#### Monitoraggio

Remimazolam deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari con formazione in anestesia, in un contesto clinico adeguatamente predisposto per il monitoraggio e il supporto delle funzioni respiratorie e cardiovascolari. Il personale addetto alla somministrazione deve essere adeguatamente formato per riconoscere e gestire le reazioni avverse previste, compresa la necessità di

rianimazione respiratoria e cardiaca (vedere paragrafo 4.2). Inoltre il medico deve essere a conoscenza del tempo normalmente necessario affinché i pazienti si riprendano dagli effetti di remimazolam e dell'uso concomitante di oppioidi usati nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 5.1), benché questo possa variare nei singoli pazienti. I pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando l'operatore sanitario non ritenga che si siano sufficientemente ripresi.

### Amnesia

Remimazolam può causare amnesia anterograda. L'amnesia, se prolungata, può comportare problemi nei pazienti ambulatoriali in attesa di dimissione dopo l'intervento. Dopo aver ricevuto remimazolam, i pazienti devono essere esaminati dal medico e dimessi dall'ospedale o dall'ambulatorio, solo previa consulenza e assistenza adeguate.

### Compromissione epatica

Gli effetti clinici possono risultare più evidenti e protrarsi per più tempo nei pazienti con compromissione epatica severa, a causa della ridotta clearance (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti possono essere più suscettibili di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.8).

### Miastenia gravis

Si deve usare particolare cautela nella somministrazione di remimazolam a pazienti affetti da miastenia *gravis* (vedere paragrafo 4.3).

### Abuso del farmaco e dipendenza fisica

Remimazolam ha un potenziale di abuso e di induzione di dipendenza. Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione al momento di prescrivere o somministrare remimazolam qualora si tema un maggior rischio di uso improprio o abuso.

### Delirio

Il delirio post-operatorio e gli eventi neuropsichiatrici correlati si manifestano con un tasso d'incidenza riportato che varia dal 4 al 53,3 % in vari studi pubblicati riguardanti agenti sedativi o anestetici utilizzati per la chirurgia o la sedazione profonda nella terapia intensiva. I fattori di rischio includono, ma non sono limitati a, età avanzata, disturbi cognitivi pre-esistenti, durata e profondità dell'anestesia o della sedazione, dosi superiori di benzodiazepine a lunga durata di azione, disturbi metabolici come il diabete, disturbi elettrolitici, ipossia, ipercapnia, ipotensione e infezioni. Anche se non è chiaro se remimazolam può di per sé causare, o contribuire, al rischio di delirio post-operatorio, si consiglia di utilizzare la dose minima efficace. Se si manifesta un delirio post-operatorio, oltre al trattamento appropriato per il delirio stesso, tutti i fattori di rischio affrontabili dovrebbero essere opportunamente trattati. affrontabile. I pazienti non devono essere dimessi prima di aver recuperato completamente la cognizione a causa di un rischio potenziale, ad esempio, di incidenti.

### Reazioni paradossali

È stata riportata la manifestazione di reazioni paradossali, come agitazione, movimenti involontari (che includono convulsioni toniche/cloniche e tremori muscolari), iperattività, ostilità, reazioni di rabbia, aggressività, eccitazione parossistica e aggressione con benzodiazepine. Queste reazioni si manifestano con maggior probabilità nei pazienti anziani, con alti dosi e/o quando l'iniezione viene somministrata rapidamente.

### Effetto prolungato di prodotto medicinale

È stato osservato un effetto prolungato di remimazolam (sedazione, tempo all'orientamento) dopo l'intervento in alcuni pazienti dopo la fine della somministrazione di remimazolam. Ciò si è manifestato con maggior frequenza nei pazienti anziani (di età  $\geq 65$  anni), in quelli con ASA III-IV e

in quelli che ricevono tassi di somministrazione maggiori di remimazolam nell'ultima ora di anestesia (vedere paragrafo 4.8).

### Eccipienti

Questo medicinale contiene in ciascun flaconcino 198 mg di destrano 40 per preparazioni iniettabili. Il destrano può causare reazioni anafilattiche/anafilattoidi in alcuni pazienti.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Interazioni farmacocinetiche

Remimazolam viene metabolizzato dalla CES di tipo 1A. Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica *in vivo*. I dati *in vitro* sono riassunti nel paragrafo 5.2.

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Aumento della sedazione con inibenti il sistema nervoso centrale e oppioidi*

La somministrazione concomitante di remimazolam con oppioidi e inibenti il sistema nervoso centrale, compreso l'alcol, può determinare un aumento della sedazione e depressione cardiorespiratoria. Tra gli esempi figurano derivati degli oppiacei (usati come analgesici, antitussivi o trattamenti sostitutivi), antipsicotici, altre benzodiazepine (usate come ansiolitici o ipnotici), barbiturici, propofol, chetamina, etomidato, antidepressivi con attività sedativa, antistaminici anti-H1 non recenti e medicinali antiipertensivi ad azione centrale.

L'uso concomitante di remimazolam e oppioidi può provocare sedazione profonda e depressione respiratoria. I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di depressione respiratoria e per la profondità della sedazione/anestesia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si deve evitare l'assunzione di alcol nelle 24 ore precedenti alla somministrazione di remimazolam, poiché potrebbe aumentare notevolmente il relativo effetto sedativo (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di remimazolam in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Byfavo durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se remimazolam e il suo principale metabolita (CNS7054) siano escreti nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di remimazolam e CNS7054 nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso; pertanto deve essere evitata la somministrazione di remimazolam alle madri in allattamento. Qualora fosse necessario somministrare remimazolam, si consiglia di interrompere l'allattamento per 24 ore dopo l'interruzione della somministrazione.

### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di remimazolam sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto sull'accoppiamento o sulla fertilità dovuto al trattamento con remimazolam (vedere paragrafo 5.3).



#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Remimazolam compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Prima di ricevere remimazolam, il paziente deve essere avvisato di non guidare veicoli o utilizzare macchinari fino alla scomparsa degli effetti sedativi. Il medico deve decidere se autorizzare il paziente ad andare a casa o riprendere le normali attività. Si raccomanda di fornire adeguata consulenza e sostegno al paziente al rientro a casa dopo la dimissione (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti nei pazienti sottoposti a remimazolam per via endovenosa per l'anestesia generale sono ipotensione (51 %), nausea (22,1 %), vomito (15,2 %) e bradicardia (12,8 %). Per gestire la comparsa di ipotensione e bradicardia nella pratica clinica è necessario adottare precauzioni di sicurezza (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a remimazolam per via endovenosa osservate nelle sperimentazioni cliniche controllate in anestesia generale sono riportate di seguito nella tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse**

Disturbi del sistema immunitario Non nota	Reazione anafilattica
Disturbi psichiatrici Comune	Agitazione
Patologie del sistema nervoso Comune	Cefalea Capogiro
Patologie cardiache Molto comune	Bradocardia <sup>1*</sup>
Patologie vascolari Molto comune	Ipotensione <sup>2*</sup>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune Non comune	Depressione respiratoria <sup>3*</sup> Singhiozzo
Patologie gastrointestinali Molto comune Molto comune Non comune	Nausea Vomito Glossoptosi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Comune Comune Non comune	Brividi Effetto prolungato del farmaco <sup>4*</sup> Ipotermia

<sup>1</sup> La bradicardia comprende i seguenti eventi identificati: brachicardia, bradicardia sinusale e frequenza cardiaca diminuita.

<sup>2</sup> L'ipotensione comprende i seguenti eventi identificati: ipotensione, ipotensione procedurale, ipotensione post-procedurale, pressione arteriosa ridotta, pressione arteriosa media diminuita, ipotensione ortostatica e intolleranza ortostatica.

<sup>3</sup> La depressione respiratoria comprende i seguenti eventi identificati: ipossia, frequenza respiratoria diminuita, dispnea, saturazione di ossigeno diminuita, ipopnea, depressione respiratoria e disturbi respiratori.

<sup>4</sup> L'effetto prolungato del farmaco copre i seguenti eventi identificati: recupero ritardato dall'anestesia, sonnolenza ed effetto prolungato del prodotto terapeutico.

\* Vedere la descrizione di reazioni avverse selezionate

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse segnalate quali ipotensione, depressione respiratoria e bradicardia rappresentano concetti medici che comprendono un gruppo di eventi (vedere le note 1-3 nella tabella 1); l'incidenza di quelle segnalate almeno nell'1 % dei pazienti trattati con remimazolam è illustrata, per livello di severità, nella tabella 2 sottostante.

**Tabella 2. Reazioni avverse selezionate**

Reazione avversa Termine dell'evento segnalato	Lieve	Moderata	Severa
<b>Bradocardia</b>			
Bradocardia	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Battito cardiaco diminuito	1,2 %	0,6 %	0 %
<b>Ipotensione</b>			
Pressione arteriosa diminuita	18 %	2,1 %	0 %
Ipotensione	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Pressione arteriosa media diminuita	3 %	0,1 %	0 %
Ipotensione procedurale	2,5 %	0,6 %	0 %
<b>Depressione respiratoria</b>			
Saturazione di ossigeno diminuita	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Ipossia	3 %	0,3 %	0 %

## Altre popolazioni speciali

### Pazienti anziani e/o pazienti con ASA-PS III-IV

#### *Eventi cardio-respiratori*

Nelle sperimentazioni controllate in anestesia generale, i pazienti di età  $\geq 65$  anni presentavano una maggior frequenza di eventi raggruppati sotto i termini di ipotensione (64,2 % vs 35,4 %), depressione respiratoria (11,6 % vs 5,8 %) e bradicardia (19 % vs 4,5 %) rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Anche i pazienti con ASA-PS III-IV hanno mostrato maggiore frequenza di ipotensione (70,2 % vs 32,6 %), depressione respiratoria (15,7 % vs 2,4 %) e bradicardia (18,1 % vs 6,9 %) rispetto ai pazienti con ASA-PS I-II (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Sedazione prolungata*

Nelle sperimentazioni controllate in anestesia generale, i pazienti di età  $\geq 65$  anni presentavano una maggior frequenza di eventi raggruppati sotto il termine effetto del farmaco prolungato (11 % rispetto al 2,3 %), rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Anche i pazienti con ASA-PS III-IV hanno mostrato maggiori frequenze di effetto prolungato del farmaco (12,7 % rispetto al 1,2 %) rispetto ai pazienti con ASA-PS I-II (vedere paragrafo 4.4)

### Pazienti con compromissione epatica

Tra i pazienti arruolati in una sperimentazione clinica dedicata alla valutazione di remimazolam in presenza di compromissione epatica, è stata segnalata depressione respiratoria (ipossia/saturazione di ossigeno diminuita) in 2 soggetti su 8 con moderata compromissione epatica e in 1 su 3 con severa compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Si prevede che i sintomi del sovradosaggio di remimazolam corrispondano a un'estensione delle relative azioni farmacologiche e potrebbero manifestarsi con uno o più dei seguenti segni: ipotensione, bradicardia e depressione respiratoria.

### Gestione del sovradosaggio

I segni vitali del paziente devono essere monitorati e si devono avviare le misure di supporto indicate dallo stato clinico del paziente, tra cui la protezione delle vie aeree, la conferma di un'adeguata ventilazione e l'individuazione di un adeguato accesso endovenoso. In particolare, i pazienti possono necessitare di un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o gli effetti sul sistema nervoso centrale.

Flumazenil, un antagonista specifico del recettore delle benzodiazepine, è indicato per la neutralizzazione completa o parziale degli effetti sedativi delle benzodiazepine e può essere utilizzato in situazioni in cui è noto o sospetto il sovradosaggio con remimazolam.

Flumazenil è inteso come coadiuvante e non come sostitutivo della corretta gestione del sovradosaggio di benzodiazepine. Flumazenil neutralizza soltanto gli effetti indotti dalle benzodiazepine, ma non quelli di altri medicinali concomitanti, ad es. degli oppioidi.

I pazienti trattati con flumazenil devono essere monitorati per un'ulteriore sedazione, depressione respiratoria e altri effetti residui delle benzodiazepine durante un periodo appropriato dopo il trattamento. Tuttavia, poiché l'emivita di eliminazione di flumazenil è approssimativamente la stessa di remimazolam, il rischio di un'ulteriore sedazione dopo la somministrazione di flumazenil è basso.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, ipnotici e sedativi, codice ATC: N05CD14.

#### Meccanismo d'azione

Remimazolam è un sedativo/ipnotico benzodiazepinico ad azione ultrarapida. Gli effetti di remimazolam sul sistema nervoso centrale dipendono dalla dose somministrata per via endovenosa e dalla presenza o assenza di altri medicinali. Remimazolam si lega con elevata affinità ai siti benzodiazepinici dei recettori dell'acido gamma-ammino butirrico di tipo A [GABA<sub>A</sub>], mentre il suo metabolita acido carbossilico (CNS7054) ha un'affinità per tali recettori di circa 300 volte inferiore. Remimazolam non mostra una chiara selettività tra i sottotipi del recettore GABA<sub>A</sub>.

#### Effetti farmacodinamici

Il principale effetto farmacodinamico di remimazolam è la sedazione e l'ipnosi. La sedazione si osserva a partire da una singola dose in bolo di 0,05-0,075 mg/kg in giovani adulti sani, con inizio a 1-2 min dalla somministrazione del medicinale. L'induzione della sedazione da lieve a moderata è associata a livelli plasmatici di circa 0,2 µg/mL. A dosi di 0,1 mg/kg (anziani) o 0,2 mg/kg (giovani adulti sani) si osserva perdita di coscienza ed è associata a concentrazioni plasmatiche di circa 0,65 µg/mL. Durante il mantenimento dell'anestesia, le concentrazioni plasmatiche di remimazolam sono normalmente compresi nell'intervallo di 1 µg/mL in caso di somministrazione concomitante con remifentanyl. Il tempo necessario al completo risveglio è stato di 10 min per 0,075 mg/kg di remimazolam.

Dopo la somministrazione, remimazolam può causare amnesia anterograda che impedisce ai pazienti di ricordare ciò che avviene durante la procedura.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di remimazolam si è basata su due studi principali, CNS7056-022 e ONO-2745-05, condotti su pazienti adulti (di età compresa tra 20 e 91 anni) con ASA-PS I-IV, sottoposti a chirurgia elettiva mista. La banca dati di remimazolam comprendeva inoltre ulteriori sperimentazioni cliniche controllate con propofol nelle chirurgie cardiache (CNS7056-010 e CNS7056-011).

ONO-2745-05: si trattava di una sperimentazione di fase IIb/III multicentrica, randomizzata, a gruppi paralleli di remimazolam rispetto a propofol in pazienti chirurgici valutati come ASA classe I o II sottoposti ad anestesia generale condotta in Giappone. Remimazolam è stato somministrato a una dose di 6 (n=158) o 12 mg/kg/h (n=156) tramite infusione endovenosa continua fino a perdita di coscienza. Dopo la perdita di coscienza, è stata iniziata un'infusione endovenosa continua a una dose di 1 mg/kg/h, dopo la quale il tasso di infusione è stato regolato come appropriato (dose massima consentita, 2 mg/kg/h) sulla base del monitoraggio delle condizioni generali dei soggetti, fino alla fine dell'intervento chirurgico.

CNS7056-022: si tratta di una sperimentazione europea di conferma per stabilire l'efficacia non inferiore e la stabilità emodinamica superiore di remimazolam rispetto a propofol per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale durante la chirurgia elettiva in pazienti valutati come ASA classe III o IV. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale al braccio di remimazolam (n=270) o di propofol (n=95). Remimazolam è stato somministrato a una dose di 6 mg/min per 3 minuti, seguito da 2,5 mg/min per 7 minuti e 1,5 mg/min per ulteriori 10 minuti. Successivamente, l'anestesia generale è stata mantenuta con un tasso di infusione di 1 mg/min con aggiustamenti tra 0,7-2,5 mg/min in base al monitoraggio delle condizioni generali dei singoli soggetti fino alla fine dell'intervento.

Gli endpoint primari nelle sperimentazioni cliniche principali sono stati definiti come:

- Percentuale del tempo di mantenimento dell'anestesia generale con indice di Narcotrend (NCI)  $\leq 60$  (CNS7056-022)
- Capacità funzionale come anestetico generale valutato da una combinazione di 3 variabili: "risveglio intraoperatorio o richiamo", "richiesta di sedazione di salvataggio con altri sedativi" e "movimento corporeo". (ONO-2745-05).

L'endpoint primario è stato raggiunto in entrambe le sperimentazioni cliniche (vedere tabella 3). Tutte le dosi di remimazolam sono state non inferiori al propofol.

**Tabella 3: endpoint primari dalle sperimentazioni cliniche principali**

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 <sup>1</sup>	PROP	RMZ6 <sup>2</sup>	RMZ12 <sup>3</sup>	PROP
Capacità come anestetico generale	-	-	100 %	100 %	100 %
Indice Narcotrend tempo medio $\leq 60$	95 %	99 %	-	-	-

Dose di induzione 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) o 12 mg/kg/h (3); RMZ: remimazolam, PROP: propofol

In CNS7056-022, la stabilità emodinamica, valutata come ipotensione assoluta o relativa e uso di vasopressore, era un endpoint secondario principale. È stata valutata durante il periodo precedente l'inizio dell'intervento chirurgico ed è riepilogata nella tabella 4. I pazienti trattati con remimazolam avevano meno eventi di pressione arteriosa media (MAP) di 1 min inferiore a 65 mmHg e meno eventi di somministrazione di vasopressore.

**Tabella 4: endpoint secondari nella sperimentazione clinica di fase 3 CNS7056-22**

<b>Endpoint</b>	<b>Remimazolam N = 270</b>	<b>Propofol N = 95</b>
<p><b>MAP &lt;65 mmHg</b></p> <p>MAP &lt;65 mmHg entro l'inizio dell'IMP fino a 15 minuti dopo la prima incisione cutanea per 1 minuto, numero di eventi</p> <p>Media ± Deviazione standard (SDV)</p> <p>IC al 95 %</p> <p>Mediana (Minimo, Massimo)</p> <p>Differenza delle medie dei minimi quadrati fra i trattamenti (IC al 95 %)</p>	<p>6,62 ± 6,604</p> <p>(da 5,83 a 7,41)</p> <p>5 (2, 10)</p>	<p>8,55 ± 8,944</p> <p>(da 6,75 a 10,4)</p> <p>6 (3, 11)</p>
<p><b>Uso di norepinefrina</b></p> <p>Boli di norepinefrina o infusione o infusione continua per 2 minuti, numero di eventi</p> <p>Media ± deviazione standard</p> <p>IC al 95 %</p> <p>Mediana (Minimo, Massimo)</p> <p>Differenza delle medie dei minimi quadrati fra i trattamenti (IC al 95 %)</p>	<p>14,06 ± 13,540</p> <p>(da 12,4 a 15,7)</p> <p>12 (0, 63)</p>	<p>19,86 ± 14,560</p> <p>(da 16,9 a 22,8)</p> <p>21 (0, 66)</p>
<p><b>MAP &gt;65 mmHg E/O uso di norepinefrina</b></p> <p>Numero di eventi</p> <p>Media ± deviazione standard</p> <p>IC al 95 %</p> <p>Mediana (Minimo, Massimo)</p> <p>Differenza delle medie dei minimi quadrati fra i trattamenti (IC al 95 %)</p>	<p>20,68 ± 16,444</p> <p>(da 18,7 a 22,6)</p> <p>21 (0, 68)</p>	<p>28,41 ± 17,468</p> <p>(da 24,9 a 31,9)</p> <p>30 (0, 75)</p>
	<p>1,9292 (0,2209 – 3,6375)</p> <p>5,8009 (2,5610 – 9,0409)</p> <p>7,7301 (3,8090 – 11,651)</p>	

IMP = prodotto medicinale sperimentale; MAP = pressione arteriosa media

Il profilo relativo all'inizio e al recupero di remimazolam è stato caratterizzato da endpoint secondari time to event valutati nelle sperimentazioni cliniche principali. In ogni sperimentazione, gli endpoint del tempo di ripresa erano leggermente più lunghi nei gruppi di remimazolam rispetto ai gruppo di propofol (tabella 5).

**Tabella 5. Endpoint di induzione e recupero in sperimentazioni cliniche di fase 3**

Tempo mediano	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ <sup>1</sup>	PROP <sup>4</sup>	RMZ <sup>6</sup>	RMZ <sup>12</sup> <sup>3</sup>	PROP
Endpoint di induzione					
- Tempo alla perdita di coscienza Pazienti (n) IC al 95 % Q1; Q3 Min; Max	2,5 minuti 268 2,5 – 2,8 minuti 2,0; 3,3 minuti NA	3 minuti 95 3,0 – 3,2 minuti 2,5; 3,7 minuti NA	100,5 s 150 NA NA 24; 165 s	87,5 s 150 NA NA 30; 170 s	80 s 75 NA NA 17; 280 s
Endpoint di recupero Tempo dall'interruzione della somministrazione dell' IMP <sup>§</sup> a					
- Estubazione Pazienti (n) IC al 95 % Q1; Q3 Min; Max	12 minuti 263 11 – 13 minuti 8; 18 minuti NA	11 minuti 95 10 – 12 minuti 8; 15 minuti NA	15,5 minuti 150 NA NA 3; 104 minuti	18 minuti 150 NA NA 2; 58 minuti	12 minuti 75 NA NA 3; 42 minuti
- Risveglio <sup>#</sup> Pazienti (n) IC al 95 % Q1; Q3 Min; Max	15 minuti 257 13 – 17 minuti 9; 26 minuti NA	12 minuti 95 10 – 13 minuti 8; 16 minuti NA	12 minuti 150 NA NA 1; 87 minuti	12 minuti 150 NA NA 0; 50 minuti	10 minuti 75 NA NA 0; 24 minuti
- Orientamento <sup>##</sup> pazienti (n) IC al 95 % Q1; Q3 Min; Max	54 minuti 262 47 – 61 minuti 31; 88 minuti NA	30 minuti 95 27 – 33 minuti 22; 48 minuti NA	21 minuti 149 NA NA 3; 106 minuti	21 minuti 149 NA NA 2; 125 minuti	14 minuti 75 NA NA 4; 86 minuti
- Punteggio Aldrete modificato $\geq 9$ Pazienti (n) IC al 95 % Q1; Q3 ...Min; Max	53 minuti 260 44 – 58 minuti 30; 98 minuti NA	37 minuti 94 28 – 45 minuti 21; 88 minuti NA	NA	NA	NA
- Dimissione dalla sala operatoria Pazienti (n) IC al 95 % Q1; Q3 Min; Max	NA	NA	25 minuti 150 NA NA 4; 144 minuti	25 minuti 150 NA NA 5; 125 minuti	16 minuti 75 NA NA 5; 87 minuti

Dosi di induzione di remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h or (3) 12 mg/kg/h, (4) dose di propofol equipotente a remimazolam

# ONO-2745-05: apertura degli occhi; CNS7056-022: risposta a comando verbale (MOAA/S $\geq$ 4)

## ONO-2745-05: indicazione della data di nascita; CNS7056-022: orientamento rispetto a luogo, tempo, situazione e persona

§ Prodotto medicinale sperimentale

### Sicurezza clinica

L'incidenza di eventi avversi emersi dal trattamento nelle sperimentazioni controllate con propofol, è stata pari al 90,7 % nei gruppi con remimazolam a dose di induzione bassa, al 83,7 % nei gruppi con remimazolam a dose di induzione alta e al 92,5 % nei gruppi con propofol. In particolare, l'incidenza di eventi avversi emodinamici è stata inferiore per i gruppi con somministrazione di remimazolam, rispetto ai gruppi con propofol (tabella 6).

**Tabella 6. Numero di pazienti con eventi avversi di instabilità emodinamica nelle sperimentazioni cliniche controllate con propofol**

Numero di pazienti	Remimazolam N=671	Propofol N=226
Numero di pazienti con eventi		
Ipotensione n (n/N %) [IC al 95 %]	344 (51,3 %) [47,5-55,0]	150 (66,4 %) [59,2-72,2]
Bradycardia n (n/N %) [IC al 95 %]	96 (14,3 %) [11,9-17,2]	50 (22,1 %) [17,2-28,0]

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Byfavo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la condizione di anestesia generale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Remimazolam viene somministrato per via endovenosa.

### Distribuzione

Remimazolam ha un'emivita media di distribuzione ( $t_{1/2\alpha}$ ) compresa tra 0,5 e 2 minuti. Il suo volume di distribuzione ( $V_d$ ) è pari a 0,9 l/kg. Remimazolam e il suo principale metabolita (CNS7054) presentano un legame moderato (~90 %) alle proteine plasmatiche, prevalentemente all'albumina.

### Biotrasformazione

Remimazolam è un farmaco estere rapidamente convertito in un metabolita dell'acido carbossilico inattivo dal punto di vista farmacologico (CNS7054) dalla carbossilesterasi 1 (CES-1) presente nel fegato.

La principale via di metabolismo di remimazolam è mediante la conversione in CNS7054, che poi viene ulteriormente metabolizzato in minima parte per idrossilazione e glucuronidazione. La conversione in CNS7054 è mediata dalle carbossilesterasi epatiche (principalmente di tipo 1A), senza alcun contributo significativo degli enzimi del citocromo P450.

Gli studi *in vitro* non hanno evidenziato inibizione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8 del citocromo P450 da parte di remimazolam o del CNS7054. Non vi è alcuna induzione dei principali isoenzimi inducibili, 1A2, 2B6 e 3A4, del P450 nell'uomo. Gli studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna influenza clinicamente rilevante degli inibitori e dei substrati delle CES sul metabolismo di remimazolam. Remimazolam non è risultato un substrato rilevante di un gruppo di trasportatori di farmaci umani [OATP1B1, OATP1B3, BCRP e MDR1 (= glicoproteina P)]. Lo stesso vale per il CNS7054, testato per MRP2-4. Al contrario, si è scoperto che il CNS7054 è un substrato di MDR1 e BCRP. Con remimazolam o CNS7054 non è stata osservata alcuna inibizione significativa dei trasportatori di farmaci umani, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP o MDR1.



## Eliminazione

Remimazolam presenta un'emivita media di eliminazione ( $t_{1/2\beta}$ ) compresa tra 7 e 11 minuti. L'emivita contesto-sensibile dopo un'infusione di 4 ore è di  $6,6 \pm 2,4$  minuti. La clearance è elevata ( $68 \pm 12$  l/h) e non è correlata al peso corporeo. In soggetti sani almeno l'80 % della dose di remimazolam viene escreta nelle urine sotto forma di CNS7054 entro 24 ore. Nelle urine si rilevano solo tracce ( $< 0,1$  %) di remimazolam inalterato.

## Linearità

Nei volontari umani la dose di remimazolam rispetto alla concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) di remimazolam e all'esposizione totale ( $AUC_{0-\infty}$ ) ha suggerito una relazione dose-proporzionale nell'intervallo di dosi 0,01-0,5 mg/kg.

## Popolazione speciale

### *Anziani*

Non vi è alcun effetto significativo relativo all'età sulla farmacocinetica di remimazolam (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di remimazolam non è stata alterata nei pazienti con compromissione renale da lieve a terminale che non necessitavano di dialisi (inclusi i pazienti con  $GFR < 15$  mL/min) (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione epatica*

Una severa compromissione della funzionalità epatica ha determinato una riduzione della clearance e, di conseguenza, un recupero prolungato dalla sedazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi singole e ripetute e genotossicità.

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali a cui è stata somministrata per infusione la soluzione di dosaggio con concentrazioni simili a quelle usate nella pratica clinica, sono le seguenti: le lesioni primarie dovute a un'irritazione meccanica della parete vascolare durante la procedura di iniezione possono essere aggravate da concentrazioni di remimazolam superiori a 1-2 mg/mL (infusione) o superiori a 5 mg/mL durante la somministrazione in bolo.

## Riproduzione e sviluppo

Gli studi di tossicità riproduttiva effettuati a livello della dose massima tollerata non hanno rivelato alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile e sui parametri della funzione riproduttiva. Negli studi di embriotossicità condotti in ratti e conigli, anche ai livelli di dose più elevata, che hanno mostrato tossicità materna, sono stati osservati effetti embriotossici solo marginali (riduzione del peso fetale e leggero aumento di incidenza di riassorbimenti precoci e totali). Remimazolam e il suo principale metabolita sono escreti nel latte materno di ratti, conigli e pecore. Il principale metabolita inattivo CNS7054 è stato rilevato nel plasma dei cuccioli di coniglio in allattamento. Negli agnelli in allattamento, la somministrazione orale di latte addizionato di remimazolam ha determinato una biodisponibilità trascurabile.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Destrano 40 per preparazioni iniettabili  
Lattosio monoidrato  
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)  
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Le incompatibilità fra Byfavo e le soluzioni somministrate in concomitanza possono provocare precipitazioni/torbidità che possono causare un'occlusione del sito di accesso vascolare. Byfavo è incompatibile con la soluzione di Ringer lattato (nota anche come soluzione di sodio lattato composto o soluzione di Hartmann), la soluzione di Ringer acetato e la soluzione di sodio bicarbonato di Ringer per infusione e altre soluzioni alcaline, poiché la solubilità del prodotto è bassa a un pH di 4 o superiore.

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza nella stessa linea d'infusione con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcini integri

4 anni

#### Stabilità durante l'uso dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore tra 20 °C e 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo se il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino di vetro di tipo 1 con tappo (gomma bromobutilica) e sigillo (alluminio) con capsula di chiusura verde a strappo in polipropilene.

Confezione: confezione da 10 flaconcini

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Precauzioni generali

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

La ricostituzione e la diluizione del prodotto devono essere effettuate utilizzando tecniche asettiche. Una volta aperto il flaconcino, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente (paragrafo 6.3).

### Istruzioni per la ricostituzione

Byfavo deve essere ricostituito aggiungendo 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e facendolo ruotare delicatamente finché la polvere si è sciolta completamente. La soluzione ricostituita di Byfavo sarà limpida e da incolore a giallo chiaro. Qualora si osservi del particolato visibile o alterazione del colore, la soluzione deve essere gettata via.

### Istruzioni per la diluizione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere diluita ulteriormente. Il volume appropriato della soluzione ricostituita di remimazolam deve essere estratto dal o dai flaconcini e aggiunto a una siringa o a una sacca di infusione contenente una soluzione iniettabile di 9 mg/mL di sodio cloruro (0,9 %) per raggiungere una concentrazione finale di 1-2 mg/mL di remimazolam (tabella 7).

**Tabella 7. Istruzioni per la diluizione**

<b>Soluzione ricostituita</b>	<b>Concentrazione finale 2 mg/mL</b>	<b>Concentrazione finale 1 mg/mL</b>
5 mg/mL (50 mg ricostituiti con 10 mL)	Diluire 10 mL di soluzione ricostituita con 15 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %)	Diluire 10 mL di soluzione ricostituita con 40 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %)

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

### Somministrazione con altri liquidi

Nella ricostituzione e nella diluizione di Byfavo in sodio cloruro (0,9 %) come descritto sopra, è stata dimostrata la compatibilità con:

glucosio al 5 % p/v, infusione endovenosa;

glucosio al 20 % p/v, soluzione per infusione,

sodio cloruro allo 0,45 % p/v e glucosio al 5 % p/v, soluzione per infusione;

sodio cloruro allo 0,9 % p/v, infusione endovenosa;

soluzione di Ringer (sodio cloruro 8,6 g/l, potassio cloruro 0,3 g/l, calcio cloruro diidrato 0,33 g/l)

Questo prodotto medicinale non deve essere mescolato o somministrato in concomitanza nella stessa linea di infusione con prodotti medicinali diversi dai fluidi descritti in questa sezione.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania  
Tel. +800 4453 4453  
e-mail: info@paion.com

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1505/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione, in linea con la data della prima autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Byfavo 20 mg polvere per soluzione iniettabile  
remimazolam

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene remimazolam besilato equivalente a 20 mg di remimazolam.  
Concentrazione dopo ricostituzione: 2,5 mg/mL

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: destrano 40 per preparazioni iniettabili, lattosio monoidrato, acido cloridrico e sodio idrossido.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**Polvere per soluzione iniettabile**  
10 flaconcini

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso.  
Esclusivamente monouso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale ricostituito.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1505/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Flaconcino di vetro da 12 mL**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Byfavo 20 mg polvere per soluzione iniettabile  
remimazolam  
e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Dopo la ricostituzione: 2,5 mg/mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

Scatola

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Byfavo 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione  
remimazolam

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene remimazolam besilato equivalente a 50 mg di remimazolam.  
Concentrazione dopo ricostituzione (5 mg/mL)  
Concentrazione dopo la diluizione: 1 o 2 mg/mL

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: destrano 40 per preparazioni iniettabili, lattosio monoidrato, acido cloridrico e sodio idrossido.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione  
10 flaconcini

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione  
Esclusivamente monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Leggere il foglio illustrativo per il periodo di validità del medicinale ricostituito.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1505/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**Flaconcino di vetro da 12 mL**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Byfavo 50 mg polvere per concentrato  
remimazolam  
E.v. dopo ricostituzione e diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Byfavo 20 mg polvere per soluzione iniettabile remimazolam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Byfavo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Byfavo
3. Come viene somministrato Byfavo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Byfavo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Byfavo e a cosa serve

Byfavo è un medicinale che contiene il principio attivo remimazolam.  
Remimazolam appartiene a un gruppo di sostanze note come benzodiazepine.

Byfavo è un sedativo somministrato prima di un esame o di una procedura medica per indurre rilassamento e sonnolenza.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Byfavo

##### Non le deve essere somministrato Byfavo se:

- è allergico a remimazolam o ad altre benzodiazepine (come midazolam) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- soffre di una forma instabile di miastenia *gravis* (debolezza muscolare), in cui i muscoli del torace che la aiutano a respirare si indeboliscono.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Byfavo se è affetto da una malattia o da un'affezione severa, in particolare se:

- ha la pressione del sangue molto bassa o molto alta o tende a svenire;
- ha problemi al cuore, soprattutto una frequenza cardiaca molto lenta e/o irregolare (aritmia);
- ha problemi respiratori tra cui respiro affannoso;
- ha gravi problemi al fegato;
- soffre di miastenia *gravis*, condizione caratterizzata da debolezza ai muscoli;
- assume regolarmente droghe ricreative o ha avuto problemi con il consumo di droga in passato.

Byfavo può causare una temporanea perdita di memoria. Il medico valuterà le sue condizioni prima di farle lasciare l'ospedale o la clinica e le fornirà la consulenza necessaria.



### **Bambini e adolescenti**

Byfavo non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Byfavo**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- oppioidi (tra cui antidolorifici quali morfina, fentanil e codeina oppure alcuni medicinali per la tosse o medicinali usati nella terapia di sostituzione dei farmaci),
- antipsicotici (medicinali per il trattamento di determinate malattie psichiatriche),
- ansiolitici (tranquillanti o medicinali che riducono l'ansia),
- medicinali che inducono sedazione (come temazepam o diazepam),
- antidepressivi (medicinali per il trattamento della depressione),
- alcuni antiistaminici (medicinali per il trattamento delle allergie),
- alcuni antiipertensivi (medicinali per il trattamento dell'ipertensione).

È importante informare il medico o l'infermiere se sta assumendo altri medicinali, poiché l'uso concomitante di più medicinali può alterare l'effetto per imedicali in questione.

### **Byfavo con alcol**

L'alcol può alterare l'effetto di Byfavo. Informi il medico o l'infermiere:

- della quantità di alcol che assume regolarmente o se ha avuto problemi con il consumo di alcol.

Non assuma alcol nelle 24 ore precedenti alla somministrazione di Byfavo.

### **Gravidanza e allattamento**

Non usi Byfavo se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. Informi il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Se sta allattando con latte materno, non allatti per 24 ore dopo la somministrazione di questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Byfavo provoca sonnolenza, perdita della memoria e influisce sulla capacità di concentrazione. Anche se questi effetti svaniscono rapidamente, non deve guidare né usare macchinari fino a quando tali effetti non saranno completamente scomparsi. Chieda al medico quando potrà nuovamente guidare o usare macchinari.

Byfavo contiene destrano 40 per preparazioni iniettabili

Questo medicinale contiene in ciascun flaconcino 79,13 mg di destrano 40 per preparazioni iniettabili. Raramente i destrani possono causare reazioni allergiche severe. Se ha difficoltà respiratoria, gonfiore o sensazione di svenimento, consulti subito il medico.

## **3. Come viene somministrato Byfavo**

Il medico prescriverà la dose corretta per lei.

Durante la procedura, il respiro, la frequenza cardiaca e la pressione del sangue saranno monitorati e, se necessario, il medico adeguerà la dose.

Un medico o un infermiere le somministreranno Byfavo mediante una iniezione in vena (nel flusso sanguigno) prima e durante l'esame o la procedura medica. Prima dell'uso Byfavo viene mescolato con una soluzione salina sterile per preparare una soluzione.

### **Dopo la procedura**

Dopo la sedazione, il medico o l'infermiere la terrà sotto controllo per un po' di tempo per avere la certezza che si senta bene e che sia in grado di andare a casa.

### **Se le è stata somministrata una dose eccessiva di Byfavo**

Se le è stata somministrata una dose eccessiva di Byfavo, può manifestare i seguenti sintomi:

- potrebbe avvertire capogiro
- potrebbe sentirsi confuso
- potrebbe avvertire sonnolenza
- la vista potrebbe diventare sfocata o si potrebbero avere movimenti involontari degli occhi (occhi ballerini)
- potrebbe sentirsi agitato
- potrebbe sentirsi debole
- la pressione del sangue potrebbe abbassarsi
- i battiti cardiaci potrebbero rallentare
- la respirazione potrebbe diventare lenta e debole
- potrebbe perdere conoscenza

Il medico saprà come trattarla.

Si rivolga al medico o all'infermiere se ha dubbi sull'uso di questo medicinale.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (*possono riguardare più di 1 utilizzatore su 10*)

- Pressione del sangue bassa
- Respiro insolitamente lento o debole (e basso livello di ossigeno nel sangue)

Comuni (*possono riguardare fino a 1 utilizzatore su 10*)

- Mal di testa
- Sensazione di capogiro
- Frequenza cardiaca lenta
- Sensazione di malessere (nausea)
- Malessere (vomito)

Non comuni (*possono riguardare fino a 1 utilizzatore su 100*)

- Sonnolenza
- Sensazione di freddo
- Brividi
- Singhiozzo

Non nota (*la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*)

- Reazione allergica grave improvvisa

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Byfavo

Gli operatori sanitari in ospedale o in clinica sono responsabili della conservazione di questo medicinale.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

La stabilità durante l'uso chimica e fisica è stata dimostrata per 24h a 20-25°C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo se il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore (vedere paragrafo 6.3 del RCP).

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o una decolorazione.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Byfavo

- Il principio attivo è remimazolam. Ogni flaconcino contiene remimazolam besilato equivalente a 20 mg di remimazolam. Dopo la ricostituzione, ciascun mL contiene 2,5 mg di remimazolam.
- Gli altri componenti sono:
  - destrano 40 per preparazioni iniettabili
  - lattosio monoidrato
  - acido cloridrico
  - sodio idrossido

Vedere paragrafo 2, "Byfavo contiene destrano 40 per preparazioni iniettabili".

### Descrizione dell'aspetto di Byfavo e contenuto della confezione

Byfavo è una polvere per soluzione iniettabile di colore bianco/ biancastro.

### Numero di unità posologiche

Confezione da 10 flaconcini

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

### Produttore

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>**

### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **Byfavo 20 mg polvere per soluzione iniettabile**

#### **ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO**

**Prima dell'uso deve essere ricostituito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %)**

Leggere attentamente il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) prima dell'uso.

Remimazolam deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari con esperienza nei trattamenti sedativi. Per tutta la durata del trattamento il paziente deve essere monitorato da un altro operatore sanitario, che non sia coinvolto nello svolgimento della procedura e che abbia il solo compito di monitorare il paziente. Il suddetto personale deve essere addestrato nel rilevamento e nella gestione dell'ostruzione delle vie aeree, dell'ipoventilazione e dell'apnea, nonché nel mantenimento della pervietà delle vie aeree, nella ventilazione di supporto e nella rianimazione cardiovascolare. La funzione cardiaca e respiratoria del paziente deve essere monitorata continuamente. Devono essere immediatamente disponibili medicinali per la rianimazione, apparecchiature adeguate all'età e di dimensioni idonee per ripristinare la pervietà delle vie aeree, e la ventilazione con pallone autoespansibile. Deve essere prontamente a disposizione un medicinale per neutralizzare le benzodiazepine (flumazenil).

#### Istruzioni sulla ricostituzione

*NB:* durante la manipolazione, la preparazione e l'uso di Byfano si devono adottare rigorose tecniche asettiche.

Per la ricostituzione, utilizzare un ago sterile e una siringa sterile da 10 mL, rimuovere la capsula di chiusura del flaconcino, forare il tappo del flaconcino a un angolo di 90° e aggiungere 8,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), direzionando il flusso della soluzione salina verso la parete del flaconcino. Agitare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione del contenuto. La soluzione ricostituita deve essere limpida, da incolore a giallo chiaro. Il flaconcino fornisce una concentrazione finale di 2,5 mg/mL di remimazolam.

La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolato e alterazione del colore. In caso di particelle o alterazione del colore, la soluzione deve essere gettata via.

La soluzione ricostituita è esclusivamente monouso; qualsiasi parte non utilizzata deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente.

### Incompatibilità

Byfavo è incompatibile con la soluzione di Ringer lattato (nota anche come soluzione di sodio lattato composto o soluzione di Hartmann), la soluzione di Ringer acetato e la soluzione di sodio bicarbonato di Ringer per infusione.

Dopo la ricostituzione, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati di seguito.

### Compatibilità

Byfavo ricostituito ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti liquidi per via endovenosa, se somministrato attraverso la stessa linea endovenosa:

- glucosio (5 %) soluzione iniettabile
- glucosio (20 %) soluzione iniettabile
- glucosio (5 %) —soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,45 %)
- soluzione di Ringer
- soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %)

La compatibilità con altri liquidi endovenosi non è stata valutata.

### Periodo di validità

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore tra 20 °C e 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo se il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Byfavo 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione remimazolam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Byfavo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Byfavo
3. Come viene somministrato Byfavo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Byfavo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Byfavo e a cosa serve

Byfavo è un medicinale che contiene il principio attivo remimazolam. Si tratta di un gruppo di farmaci noti come benzodiazepine. Byfavo è somministrato perché si possa perdere conoscenza (per addormentarsi) prima di un intervento chirurgico.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Byfavo

**Non le deve essere somministrato Byfavo se:**

- è allergico a remimazolam o ad altre benzodiazepine (come midazolam) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- soffre di una forma instabile di miastenia *gravis* (debolezza muscolare), in cui i muscoli del torace che la aiutano a respirare si indeboliscono.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Byfavo se è affetto da una malattia o da un'affezione severa, in particolare se:

- ha la pressione del sangue molto bassa o molto alta o tende a svenire;
- ha problemi al cuore, soprattutto una frequenza cardiaca molto lenta e/o irregolare (aritmia);
- ha problemi respiratori tra cui respiro affannoso;
- ha gravi problemi al fegato;
- soffre di miastenia *gravis*, condizione caratterizzata da debolezza ai muscoli;
- assume regolarmente droghe ricreative o ha problemi con il consumo di droga in passato.

Byfavo può causare una temporanea perdita di memoria. Il medico valuterà le sue condizioni prima di farle lasciare l'ospedale o la clinica e le fornirà la consulenza necessaria.

Alcuni pazienti sottoposti a interventi chirurgici possono manifestare un'improvvisa confusione mentale (delirio) dopo l'intervento. Ciò è più comune nei pazienti che subiscono interventi chirurgici

maggiori, sono più anziani, hanno problemi di memoria, sono esposti ad anestesia/sedazione profonda e/o per un lungo periodo, oppure hanno infezioni. I pazienti con delirio possono avere difficoltà a seguire una conversazione, possono essere confusi in alcuni momenti più di altri, diventare agitati e irrequieti oppure sonnolenti e molto lenti, avere sogni agitati o sentire rumori o voci che non esistono. Il suo medico valuterà la sua condizione e organizzerà il trattamento necessario per gestirla.

Le benzodiazepine causano a volte effetti opposti rispetto all'effetto atteso del farmaco. Possono essere chiamati effetti "paradossali". Includono, ad es., comportamento aggressivo, agitazione, ansia. Sono più comuni nelle persone più anziane quando ricevono alte dosi del farmaco o quando il farmaco è somministrato rapidamente.

### **Bambini e adolescenti**

Byfavo non deve essere somministrato a pazienti di età inferiore a 18 anni perché non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Byfavo**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- oppioidi (tra cui antidolorifici quali morfina, fentanil e codeina oppure alcuni medicinali per la tosse o medicinali usati nella terapia di sostituzione dei farmaci),
- antipsicotici (medicinali per il trattamento di determinate malattie psichiatriche),
- ansiolitici (tranquillanti o medicinali che riducono l'ansia),
- medicinali che inducono sedazione (come temazepam o diazepam),
- antidepressivi (medicinali per il trattamento della depressione),
- alcuni antiistaminici (medicinali per il trattamento delle allergie),
- alcuni antiipertensivi (medicinali per il trattamento dell'ipertensione).

È importante informare il medico o l'infermiere se sta assumendo altri medicinali, poiché l'uso concomitante di più medicinali può alterare l'effetto per imedicali in questione.

### **Byfavo con alcol**

- L'alcol può alterare l'effetto di Byfavo. Informi il medico o l'infermiere sulla quantità di alcol che assume regolarmente o se ha avuto problemi con il consumo di alcol.

Non assuma alcol nelle 24 ore precedenti alla somministrazione di Byfavo.

### **Gravidanza e allattamento**

Non usi Byfavo se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. Informi il medico o l'infermiere se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.

Se sta allattando con latte materno, non allatti per 24 ore dopo la somministrazione di questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Byfavo provoca sonnolenza, perdita della memoria e influisce sulla capacità di concentrazione. Anche se questi effetti svaniscono rapidamente, non deve guidare né usare macchinari fino a quando tali effetti non saranno completamente scomparsi. Chieda al medico quando potrà nuovamente guidare o usare macchinari.

### **Byfavo contiene destrano 40 per preparazioni iniettabili**

Questo medicinale contiene in ciascun flaconcino 198 mg di destrano 40 per preparazioni iniettabili. Raramente i destrani possono causare reazioni allergiche severe. Se ha difficoltà respiratoria, gonfiore o sensazione di svenimento, consulti subito il medico.

## **3. Come viene somministrato Byfavo**

Il medico prescriverà la dose corretta per lei.



Durante la procedura, il respiro, la frequenza cardiaca e la pressione del sangue saranno monitorati e, se necessario, il medico adeguerà la dose.

Un medico o un infermiere le somministreranno Byfavo mediante una iniezione in vena (nel flusso sanguigno) prima e durante l'intervento chirurgico. Prima dell'uso Byfavo viene mescolato con una soluzione sterile di sodio cloruro per preparare una soluzione. Potrebbe aver bisogno di diversi farmaci per rimanere addormentato, per non sentire il dolore, per respirare correttamente con una pressione sanguigna stabile. Il medico deciderà di quali farmaci ha bisogno.

Si prevede che il tempo di recupero dopo la fine della somministrazione sia di 12-15 minuti.

#### **Se le è stata somministrata una dose eccessiva di Byfavo**

Se le è stata somministrata una dose eccessiva di Byfavo, può manifestare i seguenti sintomi:

- la pressione del sangue potrebbe abbassarsi
- i battiti cardiaci potrebbero rallentare
- la respirazione potrebbe diventare lenta e debole

Il medico saprà come trattarla.

Si rivolga al medico o all'infermiere se ha dubbi sull'uso di questo medicinale.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comuni (*possono riguardare più di 1 utilizzatore su 10*)

- Frequenza cardiaca lenta
- Pressione del sangue bassa
- Sensazione di malessere (nausea)
- Malessere (vomito)

Comuni (*possono riguardare fino a 1 utilizzatore su 10*)

- Sensazione di agitazione
- Mal di testa
- Sensazione di capogiro
- Respiro insolitamente lento o debole (e basso livello di ossigeno nel sangue)
- Sensazione di sonno prolungata o sensazione di incoscienza dopo l'intervento
- Brividi

Non comuni (*possono riguardare fino a 1 utilizzatore su 100*)

- Singhiozzo
- Posizionamento anormale della lingua nella bocca (più in alto, verso il palato e più indietro nella bocca rispetto al normale)
- Sensazione di freddo

Non nota (*la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili*)

- Reazione allergica grave improvvisa

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Byfavo**

Gli operatori sanitari in ospedale o in clinica sono responsabili della conservazione di questo medicinale.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

La stabilità durante l'uso chimica e fisica è stata dimostrata per 24h a 20-25°C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo se il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore (vedere paragrafo 6.3 del RCP).

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili o una decolorazione.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Byfavo**

- Il principio attivo è remimazolam. Ogni flaconcino contiene remimazolam besilato equivalente a 50 mg di remimazolam. Dopo la ricostituzione, ciascun mL contiene 5 mg di remimazolam, che viene ulteriormente diluito prima dell'uso. Il suo medico deciderà la quantità esatta adatta a lei.
- Gli altri componenti sono:
  - destrano 40 per preparazioni iniettabili
  - lattosio monoidrato
  - acido cloridrico
  - sodio idrossido

Vedere paragrafo 2, "Byfavo contiene destrano 40 per preparazioni iniettabili".

### **Descrizione dell'aspetto di Byfavo e contenuto della confezione**

Byfavo è una polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione di colore bianco/ biancastro (polvere per concentrato).

### Numero di unità posologiche

Confezione da 10 flaconcini

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Germania

### **Produttore**

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH  
 Heussstraße 25  
 52078 Aachen  
 Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
---	---

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato <{MM/AAA}>

### Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

### **Byfavo 50 mg polvere per concentrato per soluzione iniettabile/infusione**

#### **ESCLUSIVAMENTE PER USO ENDOVENOSO**

#### **Prima dell'uso deve essere ricostituito e ulteriormente diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %)**

Leggere attentamente il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) prima dell'uso.

Remimazolam deve essere somministrato esclusivamente in ospedali o in unità di terapia di day hospital debitamente attrezzati da medici con formazione in anestesia.

Le funzioni cardiaca e respiratoria devono essere monitorata costantemente (ad es. elettrocardiogramma [ECG], pulsossimetria) e devono essere immediatamente disponibili strutture per il mantenimento delle vie aeree e della ventilazione artificiale del paziente, nonché altre strutture di rianimazione in ogni momento.

#### Istruzioni per l'uso

##### Precauzioni generali

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso. La ricostituzione e la diluizione del prodotto devono essere effettuate utilizzando tecniche asettiche. Una volta aperto il flaconcino, il contenuto deve essere utilizzato immediatamente (paragrafo 6.3 del RCP). Per evitare conseguenze, l'ago deve essere inserito con un'angolazione tra 45 e 60° con l'apertura della punta dell'ago rivolta verso l'alto (ovvero lontano dallo stopper), indicato a volte come "smussatura verso l'alto". Si applica una piccola pressione e l'angolo viene aumentato gradatamente man mano che l'ago entra nel flaconcino. L'ago deve aver un'angolazione di 90° nel momento in cui la smussatura passa attraverso lo stopper.

##### Istruzioni per la ricostituzione

Byfavo deve essere ricostituito aggiungendo 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e facendolo ruotare delicatamente finché la polvere si è sciolta completamente. La soluzione ricostituita di Byfavo sarà limpida e da incolore a giallo chiaro. Qualora si osservi del particolato visibile o alterazione del colore, la soluzione deve essere gettata via.

##### Istruzioni per la diluizione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere diluita ulteriormente. Il volume appropriato della soluzione ricostituita di remimazolam deve essere estratto dal o dai flaconcini e aggiunto a una siringa o a una sacca di infusione contenente una soluzione iniettabile di 9 mg/mL di

sodio cloruro (0,9 %) per raggiungere una concentrazione finale di 1-2 mg/mL di remimazolam (tabella 1).

**Tabella 1. Istruzioni per la diluizione**

<b>Soluzione ricostituita</b>	<b>Concentrazione finale 2 mg/mL</b>	<b>Concentrazione finale 1 mg/mL</b>
5 mg/mL (50 mg ricostituiti con 10 mL)	Diluire 10 mL di soluzione ricostituita con 15 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %)	Diluire 10 mL di soluzione ricostituita con 40 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro (0,9 %)

#### Somministrazione con altri liquidi

Nella ricostituzione e nella diluizione di Byfavo in sodio cloruro (0,9 %) come descritto sopra, è stata dimostrata la compatibilità con:

glucosio al 5 % infusione endovenosa;

glucosio al 20 % p/v, soluzione per infusione,

sodio cloruro allo 0,45 % p/v e glucosio al 5 % p/v, soluzione per infusione;

sodio cloruro allo 0,9 %, infusione endovenosa;

soluzione di Ringer (sodio cloruro 8,6 g/l, potassio cloruro 0,3 g/l, calcio cloruro diidrato 0,33 g/l)

Questo prodotto medicinale non deve essere mescolato o somministrato in concomitanza nella stessa linea di infusione con prodotti medicinali diversi dai fluidi descritti in questa sezione.

#### Incompatibilità

Le incompatibilità fra Byfavo e le soluzioni somministrate in concomitanza possono provocare precipitazione/torbidità che possono provocare occlusione del sito di accesso vascolare. Byfavo è incompatibile con la soluzione di Ringer lattato (nota anche come soluzione di sodio lattato composto o soluzione di Hartmann), la soluzione di Ringer acetato e la soluzione di sodio bicarbonato di Ringer per infusione e altre soluzioni alcaline poiché la solubilità del prodotto è bassa a un pH di 4 o superiore.

Questo medicinale non deve essere miscelato o somministrato in concomitanza nella stessa linea di infusione con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati in “Somministrazione con altri liquidi”.

#### Stabilità di utilizzo dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore tra 20 °C e 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, salvo se il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione preclude il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

#### Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere i flaconcini nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.