

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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 dei medicinali 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;
- se ha assunto alcol nelle ultime 24 ore.

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.

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

ADOH B.V.

Godfried Bomansstraat 31

6543 JA Nijmegen

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei 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).

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 del RCP).

Tabella 1. Indicazioni di dosaggio per gli adulti*

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

Sedazione procedurale senza oppioidi	<u>Induzione</u>	<u>Induzione</u>
	Iniezione: 7 mg (2,8 mL) per 1 min Attendere 2 min	Iniezione: 2,5-5 mg (1-2 mL) per 1 min Attendere 2 min
	<u>Mantenimento/titolazione</u>	<u>Mantenimento/titolazione</u>
	Iniezione: 2,5 mg (1 mL) per 15 sec	Iniezione: 1,25-2,5 mg (0,5-1 mL) per 15 sec
	La massima dose cumulativa somministrata nelle sperimentazioni cliniche è stata di 33 mg.	La massima dose cumulativa somministrata nelle sperimentazioni cliniche è stata di 17,5 mg.

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

** 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 il paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

American Society of Anesthesiologists Physical Status

Popolazioni speciali

Anziani, pazienti con ASA-PS III-IV 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 ≥ 65 anni e/o con ASA-PS III-IV, in particolare quelli con basso peso corporeo (< 50 kg) (vedere il paragrafo 4.4 del RCP).

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 del RCP). 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 del RCP).

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 presumere che questi effetti si attenueranno. Vedere il paragrafo "Monitoraggio" di seguito.

Uso concomitante di alcol/inibenti il sistema nervoso centrale

Si deve evitare l'uso concomitante di remimazolam con alcol e/o 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 il paragrafo “Monitoraggio” di seguito.

Uso cronico di benzodiazepine

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 del RCP e di titolare in base alla risposta sedativa del paziente, fino a ottenere la profondità di sedazione desiderata. Vedere il paragrafo “Monitoraggio” di seguito.

Monitoraggio

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 del RCP), 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.

Istruzioni sulla ricostituzione

NB: durante la manipolazione, la preparazione e l'uso di Byfavo 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 a temperatura ambiente controllata compresa tra 20 °C e 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superiori alle 24 ore tra 2 °C e 8 °C, salvo nel caso in cui la ricostituzione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

Precauzioni particolari per la conservazione

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

Agenzia Italiana del Farmaco