

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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*

	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**	<p><u>Induzione</u> Somministrare l'oppioide* Attendere 1-2 min Dose iniziale:</p> <p>Iniezione: 5 mg (2 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u></p> <p>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:</p> <p>Iniezione: 2,5-5 mg (1-2 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u></p> <p>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>
Sedazione procedurale senza oppioidi	<p><u>Induzione</u></p> <p>Iniezione: 7 mg (2,8 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u></p> <p>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></p> <p>Iniezione: 2,5-5 mg (1-2 mL) per 1 min Attendere 2 min</p> <p><u>Mantenimento/titolazione</u></p> <p>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 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 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 il paragrafo "Monitoraggio" di seguito.

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 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 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

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*.

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 sulla sedazione procedurale e nel contesto post-marketing sono riportate di seguito nella tabella 2. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) 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 ^{1*}
Patologie vascolari Molto comune	Ipotensione ^{2*}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune Non comune	Depressione respiratoria ^{3*} Singhiozzo
Patologie gastrointestinali Comune Comune	Nausea Vomito
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione Non comune Non comune	Brividi Sensazione di freddo

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

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

³ 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 ≥ 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: psicolettici, 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_A], 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_A.

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 %)	74 (74,0 %)	57 (98,3 %)	48 (17,1 %)	47 (68,1 %)	56 (96,6 %)
Medicinale sedativo di emergenza assunto (N)	9	63	55	38	37	53
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 %)	3 (100,0 %)	2 (100 %)	12 (40,0 %)	2 (50,0 %)	4 (80,0 %)
Medicinale sedativo di emergenza assunto (N)	1	3	2	11	2	4
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 ¹ 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 ² 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 ³ 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

NB¹: 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.

NB²: il tempo necessario affinché il paziente sia pronto per essere dimesso è stato stabilito sulla base di un test del cammino.

NB³: 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 ≥ 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 ¹ 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 ² 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 ³ 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

NB¹: 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.

NB²: il tempo necessario affinché il paziente sia pronto per essere dimesso è stato stabilito sulla base di un test del cammino.

NB³: 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 dei 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

Remimazolam è un farmaco del gruppo degli esteri che viene rapidamente convertito nel metabolita acido carbossilico farmacologicamente inattivo (CNS7054) dalla CES-1, presente soprattutto nel fegato. Per informazioni sulle relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche vedere paragrafo 5.1.

Assorbimento

Remimazolam viene somministrato per via endovenosa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione (V_z) di remimazolam 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

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 distribuzione ($t_{1/2\alpha}$) compresa tra 0,5 e 2 minuti e un'emivita media di eliminazione ($t_{1/2\beta}$) compresa tra 7 e 11 minuti. La clearance è elevata (68 ± 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

3 anni

Stabilità durante l'uso dopo ricostituzione

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, le soluzioni devono essere utilizzate 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.

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 %, 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)

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

MM/AAAA

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei 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
Tel. +800 4453 4453
e-mail: info@paion.com

Alternativa:
ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Paesi Bassi

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 dei 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 dei 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).