

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Byfavo 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih remimazolam besylate ekwivalenti għal 20 mg ta' remimazolam.
Wara r-rikostituzzjoni kull mL fih 2.5 mg ta' remimazolam.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 79.13 mg ta' dextran 40 għall-injezzjoni.

Għal-lista sħiħa tal-eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab abjad għal offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Remimazolam huwa indikat f'adulti għal sedazzjoni proċedurali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Remimazolam għandu jingħata biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fis-sedazzjoni. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat matul il-proċedura minn professjonist tal-kura tas-saħħa separat, li mhuwiex involut fit-tweġġ tal-proċedura, u li l-uniku kompitu tiegħu huwa li jimmonitorja lill-pazjent. Dan il-persunal għandu jkun imħarreg fl-identifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' mblukkar tal-passaġġi tan-nifs, ipoventilazzjoni u apnea, inklużi ż-żamma tal-passaġġ tan-nifs miftuħ, ventilazzjoni ta' appoġġ u rianimazzjoni kardjovaskulari. Il-funzjoni respiratorja u kardijaka tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata kontinwament. Prodotti mediċinali għar-rianimazzjoni u tagħmir adattat għall-eżerċizzju u d-daqs biex jerġa' jinfetħ il-passaġġ tan-nifs u ventilazzjoni bil-borża/valv/maskra għandhom ikunu disponibbli minnufih. Prodott mediċinali reversiv ta' benzodiazepina (flumazenil) irid ikun disponibbli minnufih għall-użu.

Pożoloġija

Id-dożaġġ ta' remimazolam għandu jkun ittitrat b'mod individwali għal doża effettiva li tipprovdi l-livell mixtieq ta' sedazzjoni u timminimizza r-reazzjonijiet avversi (ara Tabella 1). Dożi addizzjonali jistgħu jingħataw kif meħtieġ biex jinduċu jew jinżamm il-livell mixtieq ta' sedazzjoni. Għandhom jgħaddu mill-inqas 2 minuti qabel ma tingħata kwalunkwe doża supplimentari sabiex jiġi vvalutat b'mod sħiħ l-effett sedattiv. Jekk 5 dożi ta' remimazolam fi żmien 15-il minuta ma jirriżultawx fil-livell mixtieq ta' sedazzjoni għandu jiġi kkunsidrat sedattiv addizzjonali jew sedattiv ieħor.

Remimazolam huwa assoċjat ma' bidu u waqfien rapidi tas-sedazzjoni. Fi provi kliniċi, l-oġhla sedazzjoni seħhet 3-3.5 minuti wara l-ewwel bolus u l-pazjenti ġew kompletament f'sensihom 12-14-il minuta mill-aħħar doża ta' remimazolam.

Il-prodotti mediċinali koamministrati ta' oppjojde huma magħrufa li jżidu l-effett sedattiv ta' remimazolam u li jnaqqsu r-rispons ventilatorju għall-istimulazzjoni tal-carbon dioxide (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tabella 1: Linji gwida ta' dożaġġ għall-adulti*

	Adulti f'età ta' inqas minn 65 sena	Anzjani f'età ta' 65 sena jew aktar u/jew b'ASA-PS[#] III-IV u/jew b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg
Sedazzjoni proċedurali b'oppjojde**	<u>Induzzjoni</u> Amministra oppjojde* Stenna 1-2 minuti Doża inizjali: Injezzjoni: 5 mg (2 mL) fuq 1 minuta Stenna 2 minuti <u>Manutenzjoni / titrazzjoni</u> Injezzjoni: 2.5 mg (1 mL) fuq 15-il sekonda Id-doża massima totali mogħtija fil-provi kliniċi kienet ta' 33 mg.	<u>Induzzjoni</u> Amministra oppjojde* Stenna 1-2 minuti Doża inizjali: Injezzjoni: 2.5-5 mg (1-2 mL) fuq 1 minuta Stenna 2 minuti <u>Manutenzjoni / titrazzjoni</u> Injezzjoni: 1.25-2.5 mg (0.5-1 mL) fuq 15-il sekonda Id-doża massima totali mogħtija fil-provi kliniċi kienet ta' 17.5 mg.
Sedazzjoni proċedurali mingħajr oppjojde	<u>Induzzjoni</u> Injection: 7 mg (2.8 mL) fuq 1 minuta Stenna 2 minuti <u>Manutenzjoni / titrazzjoni</u> Injezzjoni: 2.5 mg (1 mL) fuq 15-il sekonda Id-doża massima totali mogħtija fil-provi kliniċi kienet ta' 33 mg.	<u>Induzzjoni</u> Injection: 2.5-5 mg (1-2 mL) fuq 1 minuta Stenna 2 minuti <u>Manutenzjoni / titrazzjoni</u> Injezzjoni: 1.25-2.5 mg (0.5-1 mL) fuq 15-il sekonda Id-doża massima totali mogħtija fil-provi kliniċi kienet ta' 17.5 mg.

* Għall-ġhoti lil pazjenti li fl-istess hin ikunu qed jiehdu oppjojdi, dipressanti CNS, alkohol jew benzodiazepini ara sezzjoni 4.4.

** eż. 50 mikrogramma ta' fentanyl jew doża mnaqqsa b'mod xieraq għal pazjenti anzjani jew b'indeboliment. Għal doži ta' fentanyl mogħtija fi provi kliniċi ara sezzjoni 5.1.

American Society of Anesthesiologists Physical Status

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani, pazjenti bi Stat Fiziku skont l-American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) III-IV u pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg

Il-pazjenti anzjani u l-pazjenti b'ASA-PS III-IV jistgħu jkunu aktar sensitivi għall-effetti tas-sedattivi. Qabel l-ġhoti ta' remimazolam, valutazzjoni bir-reqqa tal-kondizzjoni ġenerali tal-pazjenti ta' 65 sena jew aktar u/jew b'ASA-PS III-IV, speċjalment b'piż tal-ġisem baxx (<50 kg), hija għalhekk ta' rilevanza partikolari meta jittiehdu deċiżjonijiet dwar aġġustamenti individwali tad-dożaġġ għal dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-dożaġġ fi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliewi (inklużi pazjenti brata ta' filtrazzjoni glomerular [GFR] ta' <15 mL/min).

Indeboliment epatiku

L-enzima metabolizzanti (carboxylesterase-1 [CES-1]) għal remimazolam tinsab prinċipalment fil-fwied u t-tneħħija ta' remimazolam hija affettwata minn stadji dejjem jiżdiedu ta' indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2). Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (punteġġi Child-Pugh 5 u 6) jew moderat (punteġġi Child-Pugh 7 sa 9). F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (punteġġi Child-Pugh 10 sa 15; *data* minn 3 individwi biss fi provi kliniċi), l-effetti kliniċi jistgħu jkunu aktar evidenti u jdumu aktar milli f'individwi b'saħħithom. M'hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża iżda għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-ħin tad-doži ta' titrazzjoni u remimazolam għandu jiġi ttitrat bir-reqqa biex ikollu effett f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' remimazolam fit-tfal u l-adolesxenti f'età ta' 0 sa 18-il sena s'issa għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Remimazolam huwa għall-użu għal ġol-vini. Remimazolam għandu jkun rikostitwit qabel l-użu ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju (0.9 %).

Għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, u waqt li jingħata ma' fluwidi oħra ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, benzodiazepini oħra jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat f'sezzjoni 6.1.

Mijastenija gravi mhux stabbli:

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi kardjorespiratorji

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi kardjorespiratorji bl-użu ta' remimazolam, fosthom dipressjoni respiratorja, bradikardija u ipotensjoni. L-għoti ta' remimazolam jista' jiġi assoċjat ma' żieda temporanja fir-rata tal-qalb (10-20 taħbita fil-minuta) li tibda minn 30 sekonda wara li jibda jingħata d-dożaġġ (li tikkorrispondi għall-ħin ta' konċentrazzjoni massima ta' remimazolam) qabel ma tiġi riżolta f'madwar 30 minuta wara t-tmiem tal-għoti. Din iż-żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb tikkoinċidi ma' tnaqqis fil-pressjoni tad-demm u tista' tħawwad il-korrezzjoni QT mar-rata tal-qalb li tinbidel f'titwil żgħir fil-QTcF fl-ewwel ftit minuti wara l-għoti tad-dożaġġ.

Hija meħtieġa attenzjoni speċjali għall-pazjenti anzjani (≥ 65 sena), għall-pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni respiratorja u/jew kardijaka jew għall-pazjenti bi status tas-saħħa ġenerali aktar baxx (ara sezzjoni 4.2).

Użu konkomitanti ta' oppjojdi

L-użu konkomitanti ta' remimazolam u oppjojdi jista' jwassal għal sedazzjoni profonda, dipressjoni respiratorja, koma u mewt. F'pazjenti b'użu ta' oppjojde għal tul ta' żmien, hija rakkomandata kawtela; ma għandux ikun preżunt li dawn l-effetti se jkunu attenwati (ara sezzjoni 4.5).

Użu konkomitanti tal-alkoħol / dipressanti CNS

L-użu konkomitanti ta' remimazolam mal-alkoħol jew/u dipressanti CNS għandu jiġi evitat. It-teħid tal-alkoħol għandu jiġi evitat għal 24 siegħa qabel ma jingħata remimazolam. Użu konkomitanti bħal dan għandu l-potenzjal li jżid l-effetti kliniċi ta' remimazolam, li possibbilment jinkludu sedazzjoni severa jew dipressjoni respiratorja klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.5).

Użu ta' dipressanti tas-CNS kronika

Il-pazjenti li jirċievu terapija ta' benzodiazepina kronika (eż. għal insomnija jew disturbi ta' ansjetà) jistgħu jiżviluppaw tolleranza għall-effetti sedattivi ta' remimazolam. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża kumulattiva akbar ta' remimazolam sabiex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' sedazzjoni. Huwa rakkomandat li tiġi segwita l-iskeda ta' titrazzjoni f'sezzjoni 4.2 u li ssir titrazzjoni 'l fuq abbażi tar-rispons tal-pazjent għas-sedazzjoni, sakemm tinkiseb il-profondità mixtieqa tas-sedazzjoni (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ

Remimazolam għandu jingħata biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fis-sedazzjoni li mhumie x involuti fit-twettiq tal-proċedura, f'ambjent mghammar kompletament għall-monitoraġġ u l-appoġġ tal-funzjoni respiratorja u kardjovaskulari. Il-persunal tal-ġoti għandu jkun imħarreġ b'mod adegwat fir-rikonossiment u l-ġestjoni tar-reazzjonijiet avversi mistennija fosthom rianimazzjoni respiratorja u kardijaka (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt u wara l-proċedura għal sinjali u sintomi ta' dipressjoni respiratorja u sedazzjoni. It-tabib għandu jkun konxju wkoll tal-ħin tipiku li l-pazjenti jiehdu biex jirkupraw mill-effetti ta' remimazolam u oppjoidi konkomitanti użat fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), iżda li dan jista' jvarja f'pazjenti individwali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm jitqiesu mill-professionist tal-kura tas-saħħa li jkunu rkupraw biżżejjed.

Amnesija

Remimazolam jista' jikkawża amnesija anterograde. L-amnesija, jekk għal tul ta' żmien, tista' tippreżenta problemi fil-pazjenti ta' barra, li huma skedati għal rilaxx wara intervent. Wara li jirċievu remimazolam, il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati u rilaxxati mill-isptar jew mill-kamra ta' konsultazzjoni mit-tabib tagħhom, b'parir u appoġġ xieraq biss.

Indeboliment epatiku

L-effetti kliniċi jistgħu jkunu aktar evidenti u jdumu aktar f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever minhabba tneħħija mnaqqsa (ara sezzjoni 5.2). Hija meħtieġa attenzjoni speċjali għall-ħinijiet tad-dożi ta' titrazzjoni (ara sezzjoni 4.2). Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal dipressjoni respiratorja (ara sezzjoni 4.8).

Mijastenija gravi

Għandha tingħata attenzjoni partikolari meta remimazolam jingħata lil pazjent b'mijastenija gravi (ara sezzjoni 4.3).

Abbuż mid-droga u dipendenza fiżika

Remimazolam għandu potenzjal li jstimola l-abbuż u d-dipendenza. Dan għandu jitqies meta jiġi preskritt jew jingħata remimazolam fejn ikun hemm tħassib dwar żieda fir-riskju ta' użu ħażin jew abbuż.

Eċċipjenti

Dextran

Dan il-prodott mediċinali fih 79.13 mg ta' dextran 40 għall-injezzjoni f'kull kunjett. Dextran jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi f'xi pazjenti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet mediċinali farmakokinetiċi

Remimazolam huwa metabolizzat permezz ta' CES, tip 1A. Ma sar l-ebda studju *in vivo* dwar l-interazzjoni mediċinali. *Data in vitro* hija mqassra f' sezzjoni 5.2.

Interazzjonijiet mediċinali farmakodinamiċi

Żieda fis-sedazzjoni b' dipressanti CNS u oppjojdi

Il-koamministrazzjoni ta' remimazolam ma' oppjojdi u dipressanti CNS, inkluż l-alkoħol, x' aktarx li twassal għal sedazzjoni u dipressjoni kardjorespiratorja awmentata. L-eżempji jinkludu derivattivi tal-opiate (użati bħala analġeżiċi, antitussivi jew trattamenti ta' sostituzzjoni), antipsikotiċi, benzodiazepini ohra (użati bħala ansjolitiċi jew ipnotiċi), barbiturati, propofol, ketamina, etomidate; antidipressanti sedattivi, antistamini H1 mhux reċenti u prodotti mediċinali antiipertensivi li jgħidmu ċentralment.

L-użu konkomitanti ta' remimazolam u oppjojdi jista' jwassal għal sedazzjoni profonda u dipressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għad-dipressjoni respiratorja u l-profondità tas-sedazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

It-tehid tal-alkoħol għandu jiġi evitat għal 24 siegħa qabel l-għoti ta' remimazolam minhabba li jista' jżid b'mod sostanzjali l-effett sedattiv ta' remimazolam (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx jew hemm *data* limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' remimazolam fin-nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Byfavo waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk remimazolam u l-metabolita ewlenija tiegħu (CNS7054) joħorgux fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet eskrezzjoni ta' remimazolam u CNS7054 fil-ħalib (għad-dettalji ara sezzjoni 5.3). Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi; għalhekk, l-għoti ta' remimazolam lil ommijiet li jkunu qed iredgħu għandu jiġi evitat. Jekk hemm bżonn li jingħata remimazolam, allura huwa rakkomandat it-twaqqif tat-treddigh għal 24 siegħa wara l-għoti.

Fertilità

Ma hemm ebda *data* dwar l-effetti ta' remimazolam fuq il-fertilità tal-bniedem. Fl-istudji fuq l-annimali ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità bit-trattament b'remimazolam (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Remimazolam għandu influwenza kbira fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Qabel ma jirċievi remimazolam, il-pazjent għandu jiġi mwissi biex ma jsuqx vettura jew iħaddem magni sakemm jirkupra għalkollox. Tabib għandu jiddeċiedi meta l-pazjent jista' jithalla jmur lura d-dar jew ikompli bl-attivitàt normal, bl-użu ta' *data* ta' rkupru mill-provi kliniċi ewlenin bħala bażi għad-deċizzjoni

tiegħu (ara sezzjoni 5.1). Huwa rakkomandat li l-pazjent jingħata parir xieraq u appoġġ meta jerga' lura d-dar wara r-rilaxx (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti f'pazjenti b'remimazolam ġol-vini huma ipotensjoni (37.2 %), dipressjoni respiratorja (13.1 %), u bradikardija (6.8 %). Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet ta' sigurtà sabiex tiġi ġestita l-okkorrenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi fil-prattika klinika (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' remimazolam ġol-vini osservati fi provi kliniċi kkontrollati f'sedazzjoni proċedurali u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq huma tabulati hawn taħt f'Tabella 2. Ir-raggruppamenti tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Disturbi fis-sistema immuni Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni Komuni Mhux komuni	Uġiġħ ta' ras Sturdament Hedla
Disturbi fil-qalb Komuni	Bradikardija ^{1*}
Disturbi vaskulari Komuni ħafna	Ipotensjoni ^{2*}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni ħafna Mhux komuni	Dipressjoni respiratorja ^{3*} Sulluzzu
Disturbi gastrointestinali Komuni Komuni	Dardir Rimettar
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Mhux komuni Mhux komuni	Tertir bil-bard Thoss il-bard

¹ Bradikardija tkopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: bradikardija, bradikardija tas-sinus, u tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb.

² Ipotensjoni tkopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: ipotensjoni, ipotensjoni dijastolika, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, pressjoni tad-demem tnaqqis sistoliku, u pressjoni tad-demem tnaqqis dijastoliku.

³ Dipressjoni respiratorja tkopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: hypoxia, tnaqqis fir-rata respiratorja, aċidożi respiratorja, bradipnea, dispnea, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu, hsejjes anormali tan-nifs, hypopnoea, dipressjoni respiratorja, u diffikultà respiratorja.

* Ara d-Deskrizzjoni ta' Reazzjonijiet Avversi Magħżula

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati ipotensjoni, dipressjoni respiratorja u bradikardija jirrapprezentaw kunċetti mediċi li jinkludu grupp ta' avvenimenti (irreferi għan-noti ta' qiegħ il-paġna 1 - 3 taħt Tabella 2); l-inċidenza ta' daww irrapportati f'mill-inqas 1 % tal-pazjenti li rċewu remimazolam huma pprezentati fit-Tabella 3 hawn taħt skont il-livell ta' severità:

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjoni avversa Terminu ta' avveniment irrappurtat	Hafifa	Moderata	Severa
Bradikardija			
Bradikardija	6.0 %	0.1 %	0.4 %
Ipotensjoni			
Ipotensjoni	30.1 %	1.1 %	0.1 %
Ipotensjoni dijastolika	8.7 %	0	0
Dipressjoni respiratorja			
Hypoxia	8.0 %	0.9 %	0.3 %
Tnaqqis fir-rata tan-nifs	1.5 %	0.4 %	0

Popolazzjonijiet speċjali oħra*Anzjani u/jew pazjenti b'ASA-PS III-IV*

Fi provi kkontrollati fuq sedazzjoni proċedurali, pazjenti ta' 65 sena jew aktar kellhom frekwenza oghla ta' avvenimenti miġbura taħt it-termini ipotensjoni (47.0 % kontra 33.3 %) u dipressjoni respiratorja (22.8 % kontra 9.0 %) minn pazjenti taħt il-65 sena. Il-pazjenti b' ASA-PS III-IV urew ukoll frekwenzi oghla għal ipotensjoni (43.6 % kontra 35.6 %) u dipressjoni respiratorja (17.6 % kontra 11.8 %) minn pazjenti b' ASA-PS I-II. Età akbar u ASA-PS oghla ma kinux assoċjati ma' frekwenza oghla ta' bradikardija. Ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Id-dipressjoni respiratorja (tnaqqis fis-saturazzjoni ta' hypoxia/ossigenu) kienet irrappurtata fi 2 minn 8 individwi b'indeboliment epatiku moderat, u 1 minn 3 b'indeboliment epatiku sever irregistrati fi prova ddedikata li tivvaluta remimazolam f'indeboliment epatiku. Ara wkoll sezzjoni 4.2.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessivaSintomi

Is-sintomi ta' doża eċċessiva ta' remimazolam huma mistennija li jkunu estensjoni tal-azzjonijiet farmakoloġiċi tiegħu u jistgħu jippreżentaw wieħed jew aktar mis-sinjali u s-sintomi li ġejjin: sturdament, konfużjoni, nġhas, vista mċajpra jew nistagmus, aġitazzjoni, dgħufija, ipotensjoni, bradikardija, dipressjoni respiratorja u koma.

Immaniġġjar ta' doża eċċessiva

Is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati u għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ kif indikat mill-istat kliniku tal-pazjent inkluż il-ftuħ tal-passaġġi tal-arja, l-iżgurar ta' ventilazzjoni adegwata u li jkun stabbilit aċċess adegwat għal ġol-vina. B'mod partikolari, il-pazjenti jistgħu jeħtieġu trattament sintomatiku għal effetti kardjorespiratorji jew effetti tas-sistema nervuża ċentrali. Flumazenil, antagonista tar-riċettur speċifiku benzodiazepina, huwa indikat għat-treġġiġh lura b'mod shiħ jew b'mod parzjali tal-effetti sedattivi ta' benzodiazepini u jista' jintuża f' sitwazzjonijiet fejn doża eċċessiva b'remimazolam hija magħrufa jew suspettata.

Flumazenil huwa maħsub bħala aġġuntiv ma', mhux bħala sostitut għal, ġestjoni xierqa ta' doża eċċessiva b'benzodiazepina. Flumazenil ireġġa' lura biss effetti kkawżati minn benzodiazepina iżda mhux se jreġġa' lura l-effetti ta' prodotti mediċinali konkometanti oħra, eż. dawk tal-oppjojdi.

Il-pazjenti ttrattati bi flumazenil għandhom jiġu mmonitorjati għal sedazzjoni mill-ġdid, dipressjoni respiratorja, u effetti ta' benzodiazepina residwi oħra għal perjodu xieraq wara t-trattament. Madankollu, peress li s-semiħajja tal-eliminazzjoni ta' flumazenil hija kważi l-istess bħal remimazolam, ir-riskju ta' sedazzjoni mill-ġdid wara l-ġhoti ta' flumazenil huwa baxx.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku: Psikoleptiċi, ipnotiċi u sedattivi, kodiċi ATC: N05CD14.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Remimazolam huwa sedattiv ta' benzodiazepina b'azzjoni ultraqasira. L-effetti ta' remimazolam fuq is-CNS jiddependu fuq id-doża mogħtija għol-vina u mill-preżenza jew in-nuqqas ta' prodotti mediċinali oħra. Remimazolam jehel mas-siti ta' benzodiazepina ta' riċetturi gamma ammino ta' aċidu butiriku tat-tip A [GABA_A] b'affinità għolja, filwaqt li l-metabolita tal-aċidu karbossiliku tiegħu (CNS7054) għandu madwar 300 darba inqas affinità għal dawn ir-riċetturi. Remimazolam ma jurix selettività ċara bejn sottotipi tar-riċettur GABA_A.

Effetti farmakodinamiċi

L-effett farmakodinamiku primarju ta' remimazolam huwa s-sedazzjoni. Sedazzjoni hija osservata li tibda b'doži singoli ta' bolus ta' 0.05 sa 0.075 mg/kg f'adulti żgħażaġh b'saħħithom, li tibda bejn 1 u 2 minuti wara l-ġhoti tad-dożaġġ. L-induzzjoni ta' sedazzjoni hafifa għal moderata hija assoċjata ma' livelli fil-plażma ta' madwar 0.2 µg/mL. Telf tas-sensi jidher f'doži ta' 0.1 mg/kg (anzjani) jew 0.2 mg/kg (adulti żgħażaġh b'saħħithom) u assoċjat ma' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 0.65 µg/mL. Il-profondità, it-tul ta' żmien u l-irkupru mis-sedazzjoni jiddependu fuq id-doża. Iż-żmien biex wieħed jiġi kompletament f'sensih kien ta' 10 minuti għal 0.075 mg/kg ta' remimazolam.

Remimazolam jista' jikkawża amnesija anterograde wara l-ġhoti, li jipprevjeni lill-pazjenti milli jiftakru avvenimenti li jkun seħħew matul il-proċedura. *Data* tal-kwestjonarju ta' Brice minn 743 pazjent ittrattat b'remimazolam, ivvalutati 10 minuti wara li l-pazjent jkun għie kompletament f'sensih u jum wara l-proċedura, turi li 76 % tal-pazjenti ma kellhom l-ebda memorja tal-proċedura.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' remimazolam kienet ibbażata fuq żewġ studji ewlenin CNS7056-006 u CNS7056-008 f'pazjenti adulti (ta' bejn it-18 u l-95 sena) b'ASA-PS I-III li kienu skedati għall-kolonoskopija jew għall-bronkoskopija, rispettivament. Il-baži tad-*data* dwar is-sigurtà għal remimazolam barra minn hekk tinkludi prova ta' sigurtà u effikaċja ddedikata f'pazjenti b'ASA-PS III/IV, CNS7056-015.

CNS7056-006 u CNS7056-008 huma żewġ provi kliniċi double-blind, aleatorji, attivi u kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti li kienu għaddejjin minn kolonoskopija u bronkoskopija, rispettivament. Il-pazjenti kollha rċevew fentanyl għal analġeżija qabel u waqt il-proċedura (50 jew 75 µg jew doża mnaqqsa għall-pazjenti anzjani/b'indeboliment u doži supplimentari ta' 25 µg mill-inqas 5 minuti 'l bogħod minn xulxin, kif meħtieġ, iżda mhux biex jaqbuż l-200 µg). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod aleatorju biex jingħataw remimazolam, b'doża ta' midazolam skont il-pożoloġija approvata tal-Istati Uniti, jew placebo b'doża ta' midazolam ta' salvataġġ fid-diskrezzjoni tal-investigatur. Il-gruppi ta' remimazolam u tal-placebo kienu double-blinded, filwaqt li l-fergħa ta' midazolam kienet bi prova miftuħa minhabba l-iskeda ta' dożaġġ differenti għal midazolam. Wara t-trattament minn qabel b'fentanyl biex tiġi żgurata l-analġeżija, il-pazjenti rċevew doża inizjali ta' 5.0 mg (2 mL) remimazolam jew placebo simili fuq perjodu ta' 1 minuta jew 1.75 mg midazolam fuq perjodu ta' 2 minuti (jew 1.0 mg midazolam għal pazjenti ta' 60 sena jew aktar jew b'indeboliment jew b'mard kroniku). Għall-fergħat ta' remimazolam u placebo, doži supplimentari ta' 2.5 mg (1 mL) mill-anqas

2 minuti 'l bogħod minn xulxin thallew sakemm inkisbet sedazzjoni adegwata, u kif meħtieġ biex tinżamm is-sedazzjoni. Għal midazolam, doži supplementari ta' 1.0 mg fuq medda ta' 2 minuti b'2 minuti bejn doża u oħra (jew 0.5 mg għal pazjenti ta' 60 sena jew aktar jew b'indeboliment jew b'mard kroniku) thallew jiksibu u jzommu sedazzjoni adegwata.

In-numru ta' doži ta' zieda u d-doži totali ta' remimazolam, midazolam u fentanyl ta' salvataġġ mogħtija huma pprezentati fit-Tabella 4.

Tabella 4: Numru ta' doži ta' zieda u doži totali ta' remimazolam, midazolam u fentanyl ta' salvataġġ fi provi kliniċi tal-Fażi 3 b'remimazolam ġol-vini (Sett ta' sigurtà)

	CNS7056-006			CNS7056-008		
Parametru (devjazzjoni standard medja ±)	Remimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (N=60)	Remimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (N=59)
Numru ta' doži ta' zieda ta' mediċina tal-istudju	2.2 ± 1.6	3.0 ± 1.1	5.1 ± 0.5	2.6 ± 2.0	2.8 ± 1.6	4.1 ± 0.8
Doži totali tal-mediċina tal-istudju [mg]	10.5 ± 4.0	3.9 ± 1.4	0	11.5 ± 5.1	3.2 ± 1.5	0
Doži totali ta' midazolam ta' salvataġġ [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
Doži totali ta' fentanyl [µg]	88.9 ± 21.7	106.9 ± 32.7	121.3 ± 34.4	81.9 ± 54.3	107.0 ± 60.6	119.9 ± 80

Is-sett ta' sigurtà jikkonsisti mill-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod aleatorju li jirċievu kwalunkwe ammont ta' mediċina tal-istudju.

Il-punt tat-tmiem primarju, is-suċċess tal-proċedura ġie ddefinit bħala li ssodisfa dawn kollha li ġejjin:

- It-tlestija tal-kolonoskopija/il-proċedura tal-bronkoskopija, U
- L-ebda ħtieġa ta' mediċina sedattiva ta' salvataġġ, U
- L-ebda ħtieġa ta' aktar minn 5 doži tal-mediċina tal-istudju fi hdan kwalunkwe perjodu ta' 15-il minuta (għal midazolam: l-ebda ħtieġa ta' aktar minn 3 doži fi hdan kwalunkwe perjodu ta' 12-il minuta).

Ġew osservati rati oghla ta' suċċess statistikament sinifikanti għad-differenza bejn remimazolam u plaċebo ($p < 0.0001$; Tabella 5 u Tabella 6). It-tqabbil bejn remimazolam u midazolam huwa deskrittiv u ma sarx ittestjar ta' sinifikat. Fil-prova ta' sigurtà u effikaċja ddedikata f'pazjenti b'ASA-PS III/IV, CNS7056-015, ġew osservati riżultati simili, ir-rata ta' suċċess tal-proċedura kienet 27/32 (84.4 %) għal remimazolam, u 0 % għall-plaċebo.

Tabella 5: Rati ta' suċċess tal-proċedura fi provi kliniċi tal-Fażi 3 b'remimazolam ġol-vini għat-tul tal-proċedura ta' <30 minuta (sett ta' intenzjoni li jiġu ttrattati)

Prova	CNS7056-006			CNS7056-008		
Fergħa tat-ttrattament	Remimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (N=58)	Remimazolam (N=280)	Midazolam (N=69)	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (N=58)
Suċċess tal-proċedura [N (%)]	272 (91.6 %)	26 (26.0 %)	1 (1.7 %)	232 (82.9 %)	22 (31.9 %)	2 (3.5 %)
Falliment tal-proċedura [N (%)]	25 (8.4 %)	74 (74.0 %)	57 (98.3 %)	48 (17.1 %)	47 (68.1 %)	56 (96.6 %)
Medikazzjoni sedattiva ta' salvataġġ meħuda [N]	9	63	55	38	37	53
Wisq doġi f'perjodu ta' żmien partikolari [N]	17	55	42	10	10	10
Proċedura mhux kompluta [N]	7	2	1	9	5	3

Is-sett ta' analiżi ta' intenzjoni li jiġu ttrattati jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod aleatorju.

Tabella 6: Rati ta' suċċess tal-proċedura fi provi kliniċi tal-Fażi 3 b'remimazolam ġol-vini għat-tul tal-proċedura ta' ≥ 30 minuta (sett ta' intenzjoni li jiġu ttrattati)

Prova	CNS7056-006			CNS7056-008		
Fergħa tat-ttrattament	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (N=5)
Suċċess tal-proċedura [N (%)]	0	0	0	18 (60.0 %)	2 (50.0 %)	1 (20.0 %)
Falliment tal-proċedura [N (%)]	1 (100 %)	3 (100.0 %)	2 (100 %)	12 (40.0 %)	2 (50.0 %)	4 (80.0%)
Medikazzjoni sedattiva ta' salvataġġ meħuda [N]	1	3	2	11	2	4
Wisq doġi f'perjodu ta' żmien partikolari [N]	1	1	2	4	0	0
Proċedura mhux kompluta [N]	0	0	0	0	0	0

Is-sett ta' analiżi ta' intenzjoni li jiġu ttrattati jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod aleatorju.

Il-profil tal-bidu u tal-irkupru ta' remimazolam kien ikkaratterizzat minn punti tat-tmiem sekondarji taż-żmien għall-avveniment ivvalutati fiż-żewġ provi tal-Fażi 3, CNS7056-006 u CNS7056-008. Iż-żmien għall-bidu tal-proċedura kien iqsar ($p < 0.01$) fil-grupp ta' remimazolam meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (midazolam ta' salvataġġ) (Tabella 7). Iż-żmien għall-irkupru huwa ppreżentat skont it-tul tal-proċedura (Tabelli 8 u 9).

Tabella 7: Żmien għall-bidu tal-proċedura fi provi kliniċi tal-Fażi 3 b'remimazolam ġol-vini (sett ta' intensjoni li jiġu ttrattati)

Prova	CNS7056-006			CNS7056-008		
Fergħa tat-trattament	Remimazolam	Midazolam	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ)	Remimazolam	Midazolam	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ)
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	296	102	60	300	68	60
Medjan (95 % CI)	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, mass	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

Is-sett ta' analiżi ta' Intenzjoni li jiġu ttrattati jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod aleatorju.

Tabella 8: Żmien għall-irkupru fi provi kliniċi tal-Fażi 3 b'remimazolam l'ġol-vini għat-tul tal-proċedura ta' <30 minuta (sett ta' intensjoni li jiġu ttrattati)

Prova	CNS7056-006			CNS7056-008		
Fergħa tat-trattament	Remimazolam	Midazolam	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ)	Remimazolam	Midazolam	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ)
Żmien biex wiehed jiġi Kompletament f'Sensih ¹ mill-Aħħar Doża (minuti)						
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	284	97	57	268	63	54
Medjan (95 % CI)	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, mass	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Żmien biex wiehed ikun Lest għar-Rilaxx ² mill-Aħħar Doża (minuti)						
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	294	98	58	260	62	53
Medjan (95 % CI)	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, mass	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Żmien biex wiehed jiġi Lura għan-Normal ³ mill-Aħħar Doża (sigħat)						
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	292	95	54	230	56	46
Medjan (95 % CI)	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, mass	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Nota¹: Kompletament f'sensih hija definita bħala l-ewwel minn tliet kejljiet MOAA/S konsekuttivi ta' 5 wara l-hin tal-bidu tal-aħħar doża ta' studju jew mediċina ta' salvataġġ.

Nota²: Iz-żmien biex wiehed ikun lest għar-rilaxx ġie stabbilit b'test ta' mixi.

Nota³: Id-data u l-hin ta' "lura għan-normal" fil-fehma soġġettiva tal-pazjent ġew irregistrati permezz ta' kuntatt bit-telefon mill-infermiera tal-istudju fir-4 Jum (+3/-1) ġurnata) wara l-proċedura.

Is-sett ta' analiżi ta' Intenzjoni li jiġu ttrattati jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod aleatorju.

Tabella 9: Żmien għall-irkupru fi provi kliniċi tal-Fażi 3 b'remimazolam ġol-vini għat-tul tal-proċedura ta' ≥30 minuta (sett ta' intenzjoni li jiġu ttrattati)

Prova	CNS7056-006			CNS7056-008		
Fergħa tat-trattament	Remimazolam	Midazolam	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ)	Remimazolam	Midazolam	Plaċebo (midazolam ta' salvataġġ)
Żmien biex wieħed jiġi Kompletament f'Sensih ¹ mill-Aħħar Doża (minuti)						
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	1	3	2	30	4	5
Medjan (95 % CI)	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, mass	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Żmien biex wieħed ikun Lest għar-Rilaxx ² mill-Aħħar Doża (minuti)						
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	1	3	2	29	4	5
Medjan (95 % CI)	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, mass	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Żmien biex wieħed jiġi Lura għan-Normali ³ mill-Aħħar Doża (sigħat)						
Għadd ta' pazjenti fl-analiżi	1	3	2	19	4	3
Medjan (95 % CI)	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, mass	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Nota¹: Kompletament f'sensih hija definita bħala l-ewwel minn tliet kejljiet MOAA/S konsekkutivi ta' 5 wara l-hin tal-bidu tal-aħħar doża ta' studju jew mediċina ta' salvataġġ.

Nota²: Iż-żmien biex wieħed ikun lest għar-rilaxx ġie stabbilit b'test ta' mixi.

Nota³: Id-data u l-hin ta' "lura għan-normal" fil-fehma soġġettiva tal-pazjent ġew irreġistrati permezz ta' kuntatt bit-telefon mill-infermiera tal-istudju fir-4 Jum (+3/-(1) ġurnata) wara l-proċedura.

Is-sett ta' analiżi ta' Intenzjoni li jiġu ttrattati jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod aleatorju.

N/A: ma applikax

Sigurtà Klinika

Fi proċeduri ta' inqas minn 30 minuta, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi li rriżultaw mit-trattament kienet ta' 80.9 %, 90.8 %, u 82.3 % fil-grupp ta' remimazolam, midazolam, u tal-plaċebo, rispettivament. Fi proċeduri ta' 30 minuta jew aktar, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi li rriżultaw mit-trattament kienet ta' 87.1 % fil-grupp ta' remimazolam, u 100 % kemm fil-grupp ta' midazolam kif ukoll f'dak tal-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Byfavo f'subsett wieħed jew aktar tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kondizzjoni ta' sedazzjoni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Remimazolam jingħata ġol-vina.

Distribuzzjoni

Remimazolam għandu medja tas-semihajja ta' distribuzzjoni ($t_{1/2\alpha}$) ta' 0.5 sa 2 minuti. Il-volum tad-distribuzzjoni tiegħu (V_z) huwa 0.9 L/kg. Remimazolam u l-metabolita prinċipali tiegħu (CNS7054) juru twaħħil moderat (~90 %) mal-proteini tal-plażma, prinċipalment l-albumina.

Bijotrasformazzjoni

Remimazolam huwa medċina ester li tiġi kkonvertita malajr fil-metabolita farmakoloġikament inattiva ta' aċidu karbossiliku (CNS7054) minn CES-1, li jinsab prinċipalment fil-fwied.

Ir-rotta ewlenija tal-metaboliżmu ta' remimazolam hija permezz tal-konverżjoni f'CNS7054, li mbagħad sa ċertu punt tiġi metabolizzata ulterjorment b'hydroxylation u glucuronidation. Il-konverżjoni f'CNS7054 hija medjata minn carboxylesterases tal-fwied (primarjament tat-tip 1A), mingħajr ebda kontribuzzjoni sinifikanti mill-enzimi taċ-ċitokromu P450.

Studji *in vitro* ma wrew ebda evidenza li remimazolam jew CNS7054 jinibixxi isoenzimi ta' ċitokromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 u CYP2C8. M'hemmx induzzjoni tal-isoenzimi P450 ewlenin 1A2, 2B6, u 3A4 li jistgħu jiġu indotti fil-bniedem. Studji *in vitro* ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tal-inibituri u s-substrati CES fuq il-metaboliżmu ta' remimazolam. Remimazolam ma kienx substrat rilevanti minn sett ta' trasportaturi tal-medċini tal-bniedem (OATP1B1, OATP1B3, BCRP, u MDR1 (=P-glikoproteina)). L-istess jista' jingħad għas-CNS7054, ittestjat għal MRP2-4. Għall-kuntrarju, is-CNS7054 instab li huwa substrat ta' MDR1 u BCRP. Ma dehret l-ebda inibizzjoni rilevanti tat-trasportaturi tal-medċini tal-bniedem, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP, jew MDR1, b'remimazolam jew b'CNS7054.

Eliminazzjoni

Remimazolam għandu medja tas-semihajja ($t_{1/2\beta}$) ta' 7 sa 11-il minuta . It-tneħħija hija għolja (68 ± 12 L/h) u ma għandhiex x'taqsam mal-piż tal-ġisem. F'individwi b'saħħithom mill-inqas 80 % tad-doża ta' remimazolam toħroġ fl-awrina bħala CNS7054 fi żmien 24 siegħa. Traċċi biss (<0.1 %) ta' remimazolam mhux mibdul jinstabu fl-awrina.

Linearità

Id-doża ta' remimazolam kontra l-konċentrazzjoni mmassimizzata tal-plażma ta' remimazolam (C_{max}) u l-esponiment totali ($AUC_{0-\infty}$) issuggeriet relazzjoni proporzjonali għad-doża f'voluntiera umani fil-firxa tad-doża ta' 0.01-0.5 mg/kg.

Popolazzjoni speċjali

Anzjani

M'hemm l-ebda effett sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' remimazolam mogħti għal sedazzjoni proċedurali (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' remimazolam ma nbidlitx f'pazjenti b'mard tal-kliwi ħafif sa dak tal-aħħar stadju li ma kinux jeħtieġu dijalizi (inkluż pazjenti b'GFR <15 mL/min) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Indeboliment sever tal-funzjoni epatika rriżulta fi tneħħija mnaqqsa u, bħala konsegwenza, irkupru fit-tul mis-sedazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità b'doża waħda jew ripetuta u ġenotossiċità ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ir-reazzjoni avversa li ġejja ma kinitx osservata fi studji kliniċi, iżda dehret f'animali infużi bis-soluzzjoni tad-dożaġġ ta' konċentrazzjonijiet simili għal dik użata fil-prattika klinika:
Leżjonijiet primarji minhabba irritazzjoni mekkanika tal-ħajt tal-vina waqt il-proċedura tat-titqib jistgħu jiġu aggravati b'konċentrazzjonijiet ta' remimazolam oġhla minn 1 sa 2 mg/mL (infużjoni) jew oġhla minn 5 mg/mL waqt l-ġhoti tal-bolus.

Riproduzzjoni u żvilupp

Studji dwar it-tossicità riproduttiva li saru fil-livell massimu ta' doża ttollerata ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili u fuq il-parametri tal-funzjoni riproduttiva. Fi studji dwar l-embrijotossicità fil-firien u l-fniek, anki fl-oġhla livelli ta' doži, li wrew tossicità materna, kienu osservati biss effetti embrijotossici marginali (tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda żgħira fl-inċidenzi ta' riassorbimenti bikrija u totali). Remimazolam u l-metabolita ewlenija tiegħu joħorġu fil-ħalib tas-sider tal-firien u l-fniek. Il-metabolita ewlenija inattiva CNS7054 instabet fil-plażma taż-żrameġ li qed jerdgħu, madankollu mhuwiex magħruf jekk remimazolam jiġix ittrasferit permezz tal-ħalib lil frieħ li jkunu qed jerdgħu.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dextran 40 għall-injezzjoni
Lactose monohydrate
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibiltajiet

Inkompatibiltajiet bejn Byfavo u soluzzjonijiet li jingħataw flimkien jistgħu jirriżultaw fi preċipitazzjoni/turbidità li tista' tikkawża okklużjoni tas-sit ta' aċċess vaskulari. Byfavo mhuwiex kompatibbli mas-Soluzzjoni Lactated Ringer (magħrufa wkoll bħala Soluzzjoni Compound Sodium Lactate jew is-Soluzzjoni ta' Hartmann, is-Soluzzjoni ta' Ringer aċetat, u s-Soluzzjoni għall-infużjoni ta' Ringer bikarbonat u soluzzjonijiet alkalini oħra peress li s-solubbiltà tal-prodott hija baxxa f'pH ta' 4 jew oġhla.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata flimkien mill-istess pajp tal-infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

4 snin

Stabbiltà waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa ta' 20°C sa 25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwazzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ tat-Tip 1 b'tapp (lastku bromobutyl) u sigill (aluminju) b'għatu blu tal-polypropylene tat-tip flip-off.

Daqs tal-pakkett: Pakkett ta' 10 kunjetti

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-użu

Byfavo għandu jiġi rikostitwit taħt kondizzjonijiet aseptiċi qabel l-għoti.

Byfavo għandu jiġi rikostitwit billi jiġu miżjuda 8.2 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita hija ċara, mingħajr kulur li tagħti fl-isfar ċar u prattikament hielsa minn materja partikolata viżibbli u fiha 2.5 mg/mL ta' remimazolam. Is-soluzzjoni għandha tintrema jekk tiġi osservata materja partikolata jew skulurazzjoni viżibbli. Byfavo huwa għall-użu ta' darba biss. Ladarba jinfetaħ, il-kontenut tal-kunjett normalment għandu jintuża minnufih (sezzjoni 6.3). Għal struzzjonijiet dwar l-għoti, ara sezzjoni 4.2.

L-għoti ma' fluwidi oħra

Meta Byfavo jiġi rikostitwit fi klorur tas-sodju (0.9 %), il-kompatibbiltà ntweriet ma':

Glucose 5 % w/v infużjoni fil-vini,

Glucose 20 % w/v soluzzjoni għall-infużjoni,

Sodium chloride 0.45 % w/v u Glukożju 5 % w/v soluzzjoni għall-infużjoni,

Sodium chloride 0.9 % w/v infużjoni fil-vini,

Ringers Solution (Sodium Chloride 8.6 g/L, Potassium Chloride 0.3 g/L, Calcium Chloride dihydrate 0.33 g/L)

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Il-Ġermanja

Tel: +800 4453 4453

e-mail: info@paion.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1505/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Marzu 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

XX/SSSS

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Byfavo 50 mg trab għal konċentrat għas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih remimazolam besylate ekwivalenti għal 50 mg ta' remimazolam.

Wara r-rikostituzzjoni kull mL ta' konċentrat fih 5 mg ta' remimazolam.

Id-dilwazzjoni hija meħtieġa biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni finali ta' 1-2 mg/mL.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull kunjett fih 198 mg ta' dextran 40 għall-injezzjoni.

Għal-lista sħiħa tal-eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni (trab għal konċentrat).

Trab abjad għal offwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Remimazolam 50 mg huwa indikat f'adulti għall-induzzjoni ġol-vini u l-manutenzjoni ta' anesteżija ġenerali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Remimazolam għandu jingħata biss fl-isptarijiet jew f'unitajiet tat-terapija ta' kuljum mgħammra b'mod adegwat minn tobba mharrġa fl-anesteżija.

Il-funzjonijiet ċirkulatorji u respiratorji għandhom jiġu mmonitorjati kontinwament (eż. l-elettrokardjogramma (ECG), l-ossimetrija tal-polz) u l-faċilitajiet għall-manutenzjoni tal-passaġġi respiratorji, il-ventilazzjoni artiċjali, u faċilitajiet oħra ta' rianimazzjoni għandhom ikunu disponibbli immedjatament u f'kull hin (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża ta' Byfavo għandha tkun individwalizzata abbażi tar-rispons tal-pazjent u tal-premedikazzjonijiet użati.

Aġenti ta' analġeżiċi tal-opjojdi supplimentari ġeneralment jingħataw flimkien ma' Byfavo.

Induzzjoni tal-anesteżija

Ir-rata ta' infużjoni ta' remimazolam għandha tiġi stabbilita għal 6 mg/min u mkejla skont ir-ripons tal-pazjent sakemm is-sinjali kliniċi juru l-bidu ta' anesteżija u, f'każijiet li fihom ikun meħtieġ, jista' jiġi titrat sa massimu ta' 12 mg/min.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti adulti x'aktarx li jeħtieġu 10-40 mg ta' Byfavo.

Manteniment tal-anesteżija

L-anesteżija tinżamm billi remimazolam jingħata b'infużjoni kontinwa.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għall-manteniment tal-anesteżija hija ta' 1 mg/min remimazolam fuq medda ta' 0.1-2.5 mg/min ibbażata fuq il-gudizzju kliniku sabiex tinżamm anesteżija sodisfaċenti.

Għall-manteniment tal-anesteżija, matul l-infużjoni kontinwa, jistgħu jingħataw boluses addizzjonali ta' 6 mg f'temp ta' minuta skont ir-rekwiżiti kliniċi. Massimu ta' tliet (3) boluses mhux inqas minn 5 min bejn xulxin jistgħu jingħataw fi żmien 60 min.

Lejn tmiem l-operazzjoni (eż. 15-il min qabel it-tmiem) id-doża ta' remimazolam tista' tiġi titrata 'l isfel biex jiġi ffaċilitat l-irkupru aktar rapidu mill-effetti anestetici.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani, pazjenti bi Stat Fiziku skont l-American Society of Anesthesiologists (ASA-PS) III-IV u pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg

Il-pazjenti anzjani u l-pazjenti b'ASA-PS III-IV jistgħu jkunu aktar sensittivi għall-effetti tal-anestetici. Qabel l-ghoti ta' remimazolam, valutazzjoni bir-reqqa tal-kondizzjoni ġenerali tal-pazjenti ta' 65 sena jew aktar u/jew b'ASA-PS III-IV, speċjalment b'piż tal-ġisem baxx (<50 kg), hija għalhekk ta' rilevanza partikolari meta jittieħdu deċiżjonijiet dwar aġġustamenti individwali tad-doża għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Id-doża tal-bidu għandha tiġi kkunsidrata fil-medda l-aktar baxxa.

Indeboliment tal-kliwi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża fi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-kliwi (inklużi pazjenti brata ta' filtrazzjoni glomerular [GFR] ta' <15 mL/min).

Indeboliment epatiku

L-enzima metabolizzanti (carboxylesterase-1 [CES-1]) għal remimazolam tinsab prinċipalment fil-fwied u t-neħħija ta' remimazolam hija affettwata minn stadji dejjem jizdiedu ta' indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2). Ma huwa rakkomandat ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (punteġġi Child-Pugh 5 u 6) jew moderat (punteġġi Child-Pugh 7 sa 9). F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (punteġġi Child-Pugh 10 sa 15; *data* minn 3 individwi biss fi provi kliniċi), l-effetti kliniċi jistgħu jkunu aktar evidenti u jdumu aktar milli f'individwi b'saħħithom. M'hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża izda għandha tingħata attenzjoni partikolari lill-ħin tad-doża ta' titrazzjoni u remimazolam għandu jiġi titrat bir-reqqa biex ikollu effett f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' remimazolam fit-tfal u l-adolesxenti f'età ta' 0 sa 18-il sena s'issa għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Popolazzjonijiet oħra

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' remimazolam f'pazjenti li ssirilhom kirurgija intrakranjali u pazjenti b'disturbi konjittivi pre-eżistenti għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Remimazolam huwa għall-użu għal ġol-vini. Remimazolam għandu jkun rikostitwit u dilwit qabel l-użu ma' 9 mg/mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' klorur tas-sodju (0.9 %).

Għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, u waqt li jingħata ma' fluwidu oħra ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, benzodjażepini oħra jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat f'sezzjoni 6.1.

Mijastenija gravi mhux stabbli:

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet avversi kardjorespiratorji

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi kardjorespiratorji bl-użu ta' remimazolam, fosthom dipressjoni respiratorja, bradikardija u ipotensjoni. L-ġhoti ta' remimazolam jista' jiġi assoċjat ma' żieda temporanja fir-rata tal-qalb (10-20 taħbita fil-minuta) li tibda minn 30 sekonda wara li jibda jingħata d-dożaġġ. Din iż-żieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb tikkoinċidi ma' tnaqqis fil-pressjoni tad-demm u tista' thawwad il-korrezzjoni QT mar-rata tal-qalb li tinbidel f'titwil żgħir fil-QTcF fl-ewwel ftit minuti wara l-ġhoti tad-dożaġġ.

Hija meħtieġa attenzjoni speċjali għall-pazjenti anzjani (≥ 65 sena), għall-pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni respiratorja u/jew kardijaka jew għall-pazjenti bi status tas-saħħa ġenerali aktar baxx (ara sezzjoni 4.2).

Użu konkomitanti ta' oppjojdi

L-użu konkomitanti ta' remimazolam u oppjojdi jista' jwassal għal dipressjoni respiratorja, koma u mewt. F'pazjenti b'użu ta' oppjojde għal tul ta' żmien, hija rrakkomandata kawtela; ma għandux ikun preżunt li dawn l-effetti se jkunu attenwati (ara sezzjoni 4.5).

Użu konkomitanti tal-alkoħol / dipressanti tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS)

L-użu konkomitanti ta' remimazolam mal-alkoħol jew/u dipressanti CNS għandu jiġi evitat. It-teħid tal-alkoħol għandu jiġi evitat għal 24 siegħa qabel ma jingħata remimazolam. Użu konkomitanti bħal dan għandu l-potenzjal li jżid l-effetti kliniċi ta' remimazolam, li possibbilment jinkludu dipressjoni respiratorja (ara sezzjoni 4.5).

Użu ta' dipressanti tas-CNS kronika

Il-pazjenti li jirċievu terapija ta' benzodjażepina kronika (eż. għal insomnja jew disturbi ta' ansjetà) jistgħu jiżviluppaw tolleranza għall-effetti sedattivi/ipnotiċi ta' remimazolam. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża kumulattiva akbar ta' remimazolam sabiex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' anestezija. Effett simili jista' jiġi osservat ukoll b'dipressanti tas-CNS oħra. Huwa rrakkomandat li tiġi segwita l-iskeda ta' titrazzjoni f'sezzjoni 4.2 u li ssir titrazzjoni 'l fuq abbażi tar-rispons tal-pazjent, sakemm tinkiseb il-profondità mixtieqa tal-anestezija (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ

Remimazolam għandu jingħata biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa mħarrġa fl-anestezija f'ambjent mġhammar kompletament għall-monitoraġġ u l-appoġġ tal-funzjoni respiratorja u kardjovaskulari. Il-persunal tal-ġhoti għandu jkun imħarreġ b'mod adegwat fir-rikonoxximent u l-ġestjoni tar-reazzjonijiet avversi mistennija fosthom rianimazzjoni respiratorja u kardijaka (ara sezzjoni 4.2). It-tabib għandu jkun konxju wkoll tal-hin tipiku li l-pazjenti jieħdu biex jirkupraw mill-

effetti ta' remimazolam u oppjojde konkomitanti użat fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), iżda li dan jista' jvarja f'pazjenti individwali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sakemm jitqiesu mill-professionist tal-kura tas-saħħa li jkunu rkupraw biżżejjed.

Amnesija

Remimazolam jista' jikkawża amnesija anterograde. L-amnesija, jekk għal tul ta' żmien, tista' tippreżenta problemi fil-pazjenti ta' barra, li huma skedati għal rilaxx wara intervent. Wara li jirċievu remimazolam, il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati u rilaxxati mill-isptar jew mill-kamra ta' konsultazzjoni mit-tabib tagħhom, b'parir u appoġġ xieraq biss.

Indeboliment epatiku

L-effetti kliniċi jistgħu jkunu aktar evidenti u jdumu aktar f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever minhabba tneħħija mnaqqsa (ara sezzjoni 5.2). Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal dipressjoni respiratorja (ara sezzjoni 4.8).

Mijastenija gravi

Għandha tingħata attenzjoni partikolari meta remimazolam jingħata lil pazjent b'mijastenija gravi (ara sezzjoni 4.3).

Abbuż mid-droga u dipendenza fiżika

Remimazolam għandu potenzjal li jistimola l-abbuż u d-dipendenza. Dan għandu jitqies meta jiġi preskritt jew jingħata remimazolam fejn ikun hemm tħassib dwar żieda fir-riskju ta' użu hażin jew abbuż.

Delirju

Id-delirju ta' wara l-operazzjoni u avvenimenti newropsikjatriċi relatati jseħħu b'rata ta' incidenza rappurtata li tvarja bejn 4 u 53.3 % f'diversi studji ppubblikati b'sedattivi jew aġenti anestetiċi użati għal kirurġija jew sedazzjoni profonda fil-kura intensiva. Il-fatturi ta' riskju jinkludu, iżda mhumiex limitati għal xjuhija, disturbi konjittivi pre-eżistenti, tul u intensità tal-anesteżija jew tas-sedazzjoni, dożi oġhla ta' benzodiazepini b'azzjoni aktar fit-tul, disturbi metaboliċi bħad-dijabete, disturbi fl-elettroliti, ipoksja, iperkapnja, ipotensjoni, u infezzjonijiet. Għalkemm mhuwiex ċar jekk remimazolam innifsu jistax jikkawża jew jikkontribwixxi għar-riskju ta' delirju ta' wara l-operazzjoni, għandha tintuża l-inqas doża effettiva. Jekk ikun hemm delirju ta' wara l-operazzjoni, minbarra t-trattament xieraq tad-delirju nnifsu, kwalunkwe fattur ta' riskju indirizzabbli għandu jiġi ttrattat b'mod xieraq. Il-pazjenti ma għandhomx jinħarġu qabel l-irkupru sħiħ tal-konjizzjoni minhabba r-riskju potenzjali ta' eż. incidenti.

Reazzjonijiet paradossali

Reazzjonijiet paradossali bħal aġitazzjoni, movimenti involontarji (inklużi konvulżjonijiet toniċi/kloniċi u roġhda fil-muskoli), iperattività, ostilità, reazzjoni ta' rabja, aggressività, eċitament parossiztiku u attakk, ġew irrappurtati li jseħħu b'benzodiazepini. Dawn ir-reazzjonijiet huma aktar probabbli li jseħħu f'pazjenti anzjani, b'dożi għoljin u/jew meta l-injezzjoni tingħata malajr.

Effett fit-tul tal-prodott mediċinali

Effett fit-tul ta' remimazolam (sedazzjoni, hin biex wiehed jorjenta ruħu) kien osservat wara l-operazzjoni f'xi pazjenti wara t-tmiem tal-ġhoti ta' remimazolam. Dan seħħ aktar spiss f'pazjenti anzjani (> 65 sena), daww b'ASA III-IV u daww li jirċievu dożi oġhla ta' remimazolam matul l-aħħar siegħa ta' anesteżija (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 198 mg ta' dextran 40 għall-injezzjoni f'kull kunjett ta' 50 mg. Dextrans jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi f'xi pazjenti.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet mediċinali farmakokinetiċi

Remimazolam huwa metabolizzat permezz ta' CES, tip 1A. Ma sar l-ebda studju *in vivo* dwar l-interazzjoni mediċinali. *Data in vitro* hija mqassra f'sezzjoni 5.2.

Interazzjonijiet mediċinali farmakodinamiċi

Żieda fis-sedazzjoni b'dipressanti CNS u oppjojdi

Il-koamministrazzjoni ta' remimazolam ma' oppjojdi u dipressanti CNS, inkluż l-alkoħol, x'aktarx li twassal għal sedazzjoni u dipressjoni kardjorespiratorja awmentata. L-eżempji jinkludu derivattivi tal-opiate (użati bħala analgeziċi, antitussivi jew trattamenti ta' sostituzzjoni), antipsikotiċi, benzodiazepini oħra (użati bħala ansjolitiċi jew ipnotiċi), barbiturati, propofol, ketamina, etomidate, antidipressanti sedattivi, antistamini H1 mhux reċenti u prodotti mediċinali antiipertensivi li jaħdmu ċentralment.

L-użu konkomitanti ta' remimazolam u oppjojdi jista' jwassal għal sedazzjoni profonda u dipressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għad-dipressjoni respiratorja u l-profondità tas-sedazzjoni/tal-anesteżija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

It-teħid tal-alkoħol għandu jiġi evitat għal 24 siegħa qabel l-għoti ta' remimazolam minhabba li jista' jżid b'mod sostanzjali l-effett sedattiv ta' remimazolam (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx jew hemm *data* limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' remimazolam fin-nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti kienet diretti jew indiretti fuq it-tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawżjoni huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' Byfavo waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk remimazolam u l-metabolita ewlenija tiegħu (CNS7054) jidher fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. *Data* tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet eskrezzjoni ta' remimazolam u CNS7054 fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi; għalhekk, l-għoti ta' remimazolam lil ommijiet li jkunu qed iredgħu għandu jiġi evitat. Jekk hemm bżonn li jingħata remimazolam, allura huwa rakkomandat it-twaqqif tat-treddigh għal 24 siegħa wara t-tmiem tal-għoti.

Fertilità

Ma hemm ebda *data* dwar l-effetti ta' remimazolam fuq il-fertilità tal-bniedem. Fl-istudji fuq l-annimali ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità bit-trattament b'remimazolam (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Remimazolam għandu influwenza kbira fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Qabel ma jirċievi remimazolam, il-pazjent għandu jiġi mwissi biex ma jsuqx vettura jew iħaddem magni sakemm jirkupra għalkollox. Tabib għandu jiddeċiedi meta l-pazjent jista' jithalla jmur lura d-dar jew ikompli bl-attivitajiet normali. Huwa rakkomandat li l-pazjent jingħata parir xieraq u appoġġ meta jerġa' lura d-dar wara r-rilaxx (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti f'pazjenti b'remimazolam ġol-vini għal anesteżija ġenerali huma ipotensjoni (51 %), nawżja (22.1 %), rimettar (15.2 %), u bradikardija (12.8 %). Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet ta' sigurtà sabiex tiġi ġestita l-okkorrenza ta' ipotensjoni u bradikardija fil-prattika klinika (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' remimazolam ġol-vini osservati fi provi kliniċi kkontrollati f'anesteżija ġenerali huma tabulati hawn taht f'Tabella 1 skont is-sistema tal-klassifikazzjoni u tal-frekwenza tal-organi ta' MedDRA. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos. Ir-raggruppamenti tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Disturbi fis-sistema immuni Mhux magħruf	Reazzjoni anafilattika
Disturbi psikjatriċi Komuni	Aġitazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża Komuni	Uġiġħ ta' ras Sturdament
Disturbi fil-qalb Komuni hafna	Bradikardija ^{1*}
Disturbi vaskulari Komuni hafna	Ipotensjoni ^{2*}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni Mhux komuni	Dipressjoni respiratorja ^{3*} Sulluzzu
Disturbi gastrointestinali Komuni hafna Komuni hafna Mhux komuni	Dardir Rimettar Glossoptożi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni Komuni Mhux komuni	Tertir bil-bard Effett tal-medicina mtawwal ^{4*} Ipotermija

¹ Bradikardija tkopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: bradikardija, bradikardija tas-sinus, u tnaqqis fir-rata tat-tahbit tal-qalb.

² Ipotensjoni tkopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: ipotensjoni, ipotensjoni proċedurali, ipotensjoni wara operazzjoni, tnaqqis fil-pressjoni tad-dem, pressjoni arterjali medja mnaqqsa, ipotensjoni ortostatika u intolleranza ortostatika.

³ Dipressjoni respiratorja tkopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: hypoxia, tnaqqis fir-rata respiratorja, dispnea, tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu, hypopnoea, dipressjoni respiratorja, u disturb respiratorju.

⁴ L-effett tal-medicina fit-tul ikopri l-avvenimenti identifikati li ġejjin: dewmien fl-irkupru mill-anesteżija, ngħas, u effett terapewtiku tal-prodott fit-tul.

* Ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati ipotensjoni, dipressjoni respiratorja u bradikardija jirrappreżentaw kunċetti mediċi li jinkludu grupp ta' avvenimenti (irreferi għan-noti ta' qiegħ il-paġna 1 - 3 taħt tabella 1); l-inċidenza ta' daww irrapportati f'mill-inqas 1 % tal-pazjenti li rċevew remimazolam huma ppreżentati fit-tabella 2 hawn taħt skont il-livell ta' severità:

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjoni avversa Terminu ta' avveniment irrappurtat	Hafifa	Moderata	Severa
Bradikardija			
Bradikardija	6.1 %	3.7 %	0.3 %
Tnaqqis fir-rata tal-qalb	1.2 %	0.6 %	0 %
Ipotensjoni			
Tnaqqis fil-pressjoni tad-dem	18 %	2.1 %	0 %
Ipotensjoni	14.8 %	9.7 %	0.6 %
Pressjoni arterjali medja mnaqqsa	3 %	0.1 %	0 %
Ipotensjoni proċedurali	2.5 %	0.6 %	0 %
Dipressjoni respiratorja			
Tnaqqis fis-saturazzjoni tan-nifs	3.7 %	0.7 %	0.3 %
Ipossija	3 %	0.3 %	0 %

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani u/jew pazjenti b'ASA-PS III-IV

Avvenimenti kardjorespiratorji

Fi provi kkontrollati fuq anestezija ġenerali, pazjenti ta' 65 sena jew aktar kellhom frekwenza oġhla ta' avvenimenti miġbura taħt it-termini ipotensjoni (64.2 % kontra 35.4 %), dipressjoni respiratorja (11.6 % kontra 5.8 %) u bradikardija (19 % kontra 4.5 %) minn pazjenti taħt il-65 sena. Il-pazjenti b'ASA-PS III-IV urew ukoll frekwenzi oġhla għal ipotensjoni (70.2 % kontra 32.6 %) u dipressjoni respiratorja (15.7 % kontra 2.4 %) u bradikardija (18.1 % kontra 6.9 %) minn pazjenti b'ASA-PS I-II (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.)

Sedazzjoni fit-tul

Fi provi kkontrollati f'anestezija ġenerali, il-pazjenti ta' ≥ 65 sena kellhom frekwenza oġhla ta' avvenimenti miġbura taħt it-terminu effett tal-medicina fit-tul (11 % kontra 2.3 %) minn pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Il-pazjenti b'ASA-PS III-IV urew ukoll frekwenzi oġhla għall-effett tal-medicina fit-tul (12.7 % kontra 1.2 %) minn pazjenti b'ASA-PS I-II (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Id-dipressjoni respiratorja (tnaqqis fis-saturazzjoni ta' hypoxia/ossigenu) kienet irrappurtata fi 2 minn 8 individwi b'indeboliment epatiku moderat, u 1 minn 3 b'indeboliment epatiku sever irregistrati fi prova klinika ddedikata li tivvaluta remimazolam f'indeboliment epatiku (ara wkoll sezzjoni 4.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Is-sintomi ta' doża eċċessiva ta' remimazolam huma mistennija li jkunu estensjoni tal-azzjonijiet farmakoloġiċi tiegħu u jistgħu jipprezentaw wieħed jew aktar mis-sinjali li ġejjin: ipotensjoni, bradikardija, u dipressjoni respiratorja.

Immaniġġjar ta' doża eċċessiva

Is-sinjali vitali tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati u għandhom jinbdew miżuri ta' appoġġ kif indikat mill-istat kliniku tal-pazjent inkluż il-ftuħ tal-passaġġi tal-arja, l-iżgurar ta' ventilazzjoni adegwata u li jkun stabbilit aċċess adegwat għal ġol-vina. B'mod partikolari, il-pazjenti jistgħu jeħtieġu trattament sintomatiku għal effetti kardjorespiratorji jew effetti tas-sistema nervuża ċentrali. Flumazenil, antagonista tar-riċettur speċifiku benzodiazepina, huwa indikat għat-treġġiġh lura b'mod shih jew b'mod parzjali tal-effetti sedattivi ta' benzodiazepini u jista' jintuża f'sitwazzjonijiet fejn doża eċċessiva b'remimazolam hija magħrufa jew suspettata.

Flumazenil huwa maħsub bħala aġġuntiv ma', mhux bħala sostitut għal, ġestjoni xierqa ta' doża eċċessiva b'benzodiazepina. Flumazenil ireġġa' lura biss effetti kkawżati minn benzodiazepina iżda mhux se jreġġa' lura l-effetti ta' prodotti medicinali konkomitanti oħra, eż. dawk tal-oppijoidi. Il-pazjenti ttrattati bi flumazenil għandhom jiġu mmonitorjati għal sedazzjoni mill-ġdid, dipressjoni respiratorja, u effetti ta' benzodiazepina residwi oħra għal perjodu xieraq wara t-trattament. Madankollu, peress li s-semihajja tal-eliminazzjoni ta' flumazenil hija kważi l-istess bħal remimazolam, ir-riskju ta' sedazzjoni mill-ġdid wara l-ġhoti ta' flumazenil huwa baxx.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku: Psikoleptiċi, ipnotiċi u sedattivi, kodiċi ATC: N05CD14.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Remimazolam huwa sedattiv/ipnotiku ta' benzodiazepina b'azzjoni ultraqasira. L-effetti ta' remimazolam fuq is-CNS jiddependu fuq id-doża mogħtija ġol-vina u mill-preżenza jew in-nuqqas ta' prodotti mediċinali oħra. Remimazolam jeħel mas-siti ta' benzodiazepina ta' riċetturi gamma ammino ta' aċidu butiriku tat-tip A [GABA_A] b'affinità għolja, filwaqt li l-metabolita tal-aċidu karbossiliku tiegħu (CNS7054) għandu madwar 300 darba inqas affinità għal dawn ir-riċetturi. Remimazolam ma jurix selettività ċara bejn sottotipi tar-riċettur GABA_A.

Effetti farmakodinamiċi

L-effett farmakodinamiku primarju ta' remimazolam huwa s-sedazzjoni u l-ipnożi. Sedazzjoni hija osservata li tibda b'doži singoli ta' bolus ta' 0.05 sa 0.075 mg/kg f'adulti żgħażaġħ b'saħħithom, li tibda bejn 1 u 2 minuti wara l-għoti tad-dożaġġ. L-induzzjoni ta' sedazzjoni ħafifa għal moderata hija assoċjata ma' livelli fil-plażma ta' madwar 0.2 µg/mL. Telf tas-sensi jidher f'doži ta' 0.1 mg/kg (anzjani) jew 0.2 mg/kg (adulti żgħażaġħ b'saħħithom) u assoċjat ma' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 0.65 µg/mL. Matul il-manteniment tal-anesteżja, il-konċentrazzjonijiet ta' remimazolam fil-plażma huma normalment fil-medda ta' 1 µg/mL meta remifentanil ingħata flimkien. Iż-żmien biex wieħed jiġi kompletament f'sensih kien ta' 10 minuti għal 0.075 mg/kg ta' remimazolam.

Remimazolam jista' jikkawża amnesija anterograde wara l-għoti, li jipprevjeni lill-pazjenti milli jiftakru avvenimenti li jkun seħħew matul il-proċedura.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' remimazolam kienet ibbażata fuq żewġ studji ewlenin CNS7056-022 u ONO-2745-05 f'pazjenti adulti (ta' bejn 1-20 u 1-91 sena) b'ASA-PS I-IV li sarulhom kirurġiji elettivi mħallta. Il-bażi tad-data għal remimazolam barra minn hekk tinkludi provi kliniċi addizzjonali kkontrollati bi propofol f'kirurġiji kardijaċi (CNS7056-010 u CNS7056-011).

ONO-2745-05: Din kienet prova klinika fi gruppi paralleli ta' fażi Ib/III multicentrika, każwali ta' remimazolam meta mqabbel ma' propofol f'pazjenti kirurġiċi kklassifikati bħala ASA klassi I jew II li kienu soġġetti għal anesteżija ġenerali mwettqa fil-Ġappun. Remimazolam ingħata b'doża ta' 6 (n=158) jew 12 mg/kg/h (n=156) permezz ta' infużjoni kontinwa ġol-vina sakemm il-pazjenti ntilfu minn sensihom. Wara li ntilfu minn sensihom, il-pazjent bdew jingħataw infużjoni kontinwa ġol-vina b'doża ta' 1 mg/kg/h, u wara dan ir-rata ta' infużjoni giet aġġustata kif xieraq (doża massima permessa, 2 mg/kg/h) abbażi tal-monitoraġġ tal-kundizzjoni ġenerali tal-individwi sa tmiem l-operazzjoni.

CNS7056-022: Din kienet prova Ewropea ta' konferma biex tiġi stabbilita effikaċja mhux inferjuri u stabbiltà emodinamika superjuri ta' remimazolam meta mqabbla ma' propofol għall-induzzjoni u l-manteniment ta' anesteżija ġenerali waqt kirurġija elettiva f'pazjenti kklassifikati bħala ASA klassi III jew IV. Il-pazjenti ġew assenjati b'mod każwali għal remimazolam (n=270) jew għal fergħa ta' propofol (n=95). Remimazolam ingħata bħala doża ta' 6 mg/min għal 3 minuti, segwit minn 2.5 mg/min għal 7 minuti u 1.5 mg/min għal 10 minuti iżjed. Minn hemm 'il quddiem, inżammet anesteżija ġenerali b'rata ta' infużjoni ta' 1 mg/min b'aġġustamenti bejn 0.7-2.5 mg/min abbażi tal-monitoraġġ tal-kundizzjoni ġenerali tal-individwi sa tmiem l-operazzjoni.

Il-punti tat-tmiem primarji fil-provi kliniċi ċentrali, ġew iddefiniti bħala:

- Perċentwal taż-żmien ta' manteniment tal-anesteżija ġenerali bl-indiċi Narcotrend (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
- Kapaċità funzjonali bħala anestetiku ġenerali kif ivvalutat minn kompost ta' 3 varjabbli: "qawmien jew stat ta' kuxjenza waqt operazzjoni", "ħtieġa ta' sedazzjoni ta' salvataġġ b'sedattivi oħra" u "moviment tal-ġisem." (ONO-2745-05).

It-tmiem tal-punt primarju ntlahaq fiż-żewġ provi kliniċi (ara t-tabella 3). Id-dożi kollha ta' remimazolam ma kinux inferjuri għal propofol.

Tabella 3: It-tmiem tal-punti primarji mill-provi kliniċi ċentrali

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Kapaċità bħala anestetiku ġenerali	-	-	100%	100%	100%
Żmien Medjan tal-Indiċi Narcotrend ≤ 60	95%	99%	-	-	-

Doża ta' induzzjoni 6 mg/min (1), 6 mg/kg/h (2) jew 12 mg/kg/h (3); RMZ; remimazolam, PROP: propofol

F'CNS7056-022, l-istabbiltà emodinamika, ivvalutata bħala ipotensjoni assoluta jew relattiva u użu ta' vażopressur, kienet punt ta' tmiem sekondarju ewlieni. Dan ġie vvalutat matul il-perjodu qabel il-bidu tal-operazzjoni u huwa miġbur fil-qosor fit-tabella 4. Il-pazjenti ttrattati b'remimazolam kellhom inqas avvenimenti ta' pressjoni arterjali medja (MAP) ta' minuta taht doża ta' 65 mmHg u inqas avvenimenti ta' dożaġġ ta' vażopressur.

Tabella 4: Punti finali sekondarji fil-prova klinika CNS7056-022 ta' fażi 3

Punt finali	Remimazolam N = 270	Propofol N = 95
MAP < 65 mmHg MAP <65 mmHg fil-Bidu tal-IMP sa 15-il minuta wara l-ewwel inċiżjoni tal-ġilda għal aktar minn minuta, numru ta' avvenimenti Medjan ± Devjazzjoni standard CI 95 % Medjan (minimu, massimu) Differenza tal-inqas medja kwadrata bejn it-trattamenti (95 % CI)	6.62 ± 6.604 (5.83 sa 7.41) 5 (2, 10)	8.55 ± 8.944 (6.75 sa 10.4) 6 (3, 11) 1.9292 (0.2209 – 3.6375)
Użu ta' Norepinefrina Boluses jew infużjoni ta' norepinefrina jew infużjoni kontinwa għal aktar minn żewġ minuti, numru ta' avvenimenti Medjan ± Devjazzjoni standard CI 95% Medjan (minimu, massimu) Differenza tal-inqas medja kwadrata bejn it-trattamenti (95 % CI)	14.06 ± 13.540 (12.4 sa 15.7) 12 (0, 63)	19.86 ± 14.560 (16.9 sa 22.8) 21 (0, 66) 5.8009 (2.5610 – 9.0409)
MAP < 65 mmHg U/JEW Użu ta' Norepinefrina Numru ta' avvenimenti Medjan ± Devjazzjoni standard CI 95% Medjan (minimu, massimu) Differenza tal-inqas medja kwadrata bejn it-trattamenti (95 % CI)	20.68 ± 16.444 (18.7 sa 22.6) 21 (0, 68)	28.41 ± 17.468 (24.9 sa 31.9) 30 (0, 75) 7.7301 (3.8090 – 11.651)

IMP = prodott mediċinali investigattiv; MAP = pressjoni arterjali medja

Il-profil tal-bidu u tal-irkupru ta' remimazolam kien ikkaratterizzat minn punti tat-tmiem sekondarji taż-żmien għall-avveniment ivvalutati fil-provi kliniċi ewlenin. F'kull prova, il-punti tat-tmiem taż-żmien għall-irkupru kienu kemxejn itwal fil-gruppi ta' remimazolam milli fil-grupp ta' propofol (tabella 5).

Tabella 5: Punti tat-tmiem ta' induzzjoni u rkupru fi provi kliniċi ta' fażi 3

Żmien Medjan	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
Punti tat-tmiem tal-induzzjoni					
- Żmien biex pazjent jintilef minn sensih	2.5 min	3 min	100.5 s	87.5 s	80 s
Pazjenti (n)	268	95	150	150	75
95% CI	2.5 – 2.8 min	3.0 – 3.2 min	MA	MA	MA
Q1; Q3	2.0; 3.3 min	2.5; 3.7 min	MA	MA	MA
Min; Mass	MA	MA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Punti tat-tmiem ta' rkupru					
Żmien mill-waqfien tal-ġhoti tal-IMP [§] sa					
- Eżtabazzjoni	12 min	11 min	15.5 min	18 min	12 min
Pazjenti (n)	263	95	150	150	75
95% CI	11 – 13 min	10 – 12 min	MA	MA	MA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 15 min	MA	MA	MA
Min; Mass	MA	MA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Qawmien [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Pazjenti (n)	257	95	150	150	75
95% CI	13 – 17 min	10 – 13 min	MA	MA	MA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	MA	MA	MA
Min; Mass	MA	MA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
- Orjentazzjoni ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Pazjenti (n)	262	95	149	149	75
95% CI	47 – 61 min	27 – 33 min	MA	MA	MA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	MA	MA	MA
Min; Mass	MA	MA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
- Punteġġ modifikat ta' Aldrete ≥ 9	53 min	37 min			
Pazjenti (n)	260	94			
95% CI	44 – 58 min	28 – 45 min	MA	MA	MA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
...Min; Mass	MA	MA			
- Hruġ mill-kamra tal-operazzjoni			25 min	25 min	16 min
Pazjenti (n)			150	150	75
95% CI	MA	MA	MA	MA	MA
Q1; Q3			MA	MA	MA
Min; Mass			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Dożi tal-bidu ta' remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h jew (3) 12 mg/kg/h, (4) doża ta' propofol ekwipotenti għal remimazolam

ONO-2745-05: ftuħ tal-ġhajnejn; CNS7056-022: rispons għal kmand verbali (MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05: dikjarazzjoni tad-data tat-twelid; CNS7056-022: orjentazzjoni lejn post, ħin, sitwazzjoni u persuna

§ Prodott Mediċinali Investigattiv

Sigurtà Klinika

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi li rriżultaw mit-trattament fil-provi kkontrollati bi propofol kienet ta' 90.7 % fil-gruppi ta' remimazolam b'doża baxxa ta' induzzjoni, 83.7 % fil-gruppi b'doża ta' induzzjoni għolja ta' remimazolam u 92.5 % fil-gruppi ta' propofol. B'mod partikolari, l-inċidenza ta'

avvenimenti avversi emodinamici kienet aktar baxxa għall-gruppi b'doża ta' remimazolam meta mqabbla mal-gruppi ta' propofol (tabella 6).

Tabella 6: Għadd ta' pazjenti b'avvenimenti avversi ta' instabbiltà emodinamika fi provi klinici kkontrollati bi propofol

Għadd totali ta' pazjenti	remimazolam N=671	propofol N=226
Għadd ta' pazjenti b'avvenimenti		
Ipotensjoni n (n/N%) [95%CI]	344 (51.3%) [47.5-55.0]	150 (66.4%) [59.0-72.2]
Bradikardija n (n/N%) [95%CI]	96 (14.3%) [11.9-17.2]	50 (22.1%) [17.2-28.0]

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'Byfavo f'subsett wieħed jew aktar tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kondizzjoni ta' anesteżija ġenerali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Remimazolam jingħata ġol-vina.

Distribuzzjoni

Remimazolam għandu medja tas-semihajja ta' distribuzzjoni ($t_{1/2\alpha}$) ta' 0.5 sa 2 minuti. Il-volum tad-distribuzzjoni tiegħu (V_d) huwa 0.9 L/kg. Remimazolam u l-metabolita prinċipali tiegħu (CNS7054) juru twaħħil moderat (~90 %) mal-proteini tal-plażma, prinċipalment l-albumina.

Bijotrasformazzjoni

Remimazolam huwa mediċina ester li tinbidel malajr f'metabolit tal-aċidu karbossiliku farmakoloġikament inattiv (CNS7054) minn CES-1, li prinċipalment tinsab fil-fwied. Ir-rotta ewlenija tal-metaboliżmu ta' remimazolam hija permezz tal-konverżjoni f'CNS7054, li mbagħad sa ċertu punt tiġi metabolizzata ulterjorment b'hydroxylation u glucuronidation. Il-konverżjoni f'CNS7054 hija medjata minn carboxylesterases tal-fwied (primarjament tat-tip 1A), mingħajr ebda kontribuzzjoni sinifikanti mill-enzimi taċ-ċitokromu P450. Studji *in vitro* ma wrew ebda evidenza li remimazolam jew CNS7054 jinibixxi isoenzimi ta' ċitokromu P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 u CYP2C8. M'hemmx induzzjoni tal-isoenzimi P450 ewlenin 1A2, 2B6, u 3A4 li jistgħu jiġu indotti fil-bniedem. Studji *in vitro* ma wrew l-ebda effett klinikament rilevanti tal-inibituri u s-substrati CES fuq il-metaboliżmu ta' remimazolam. Remimazolam ma kienx substrat rilevanti minn sett ta' trasportaturi tal-mediċini tal-bniedem (OATP1B1, OATP1B3, BCRP, u MDR1 (=P-glikoproteina)). L-istess jista' jingħad għas-CNS7054, ittestjat għal MRP2-4. Għall-kuntrarju, is-CNS7054 instab li huwa substrat ta' MDR1 u BCRP. Ma dehret l-ebda inibizzjoni rilevanti tat-trasportaturi tal-mediċini tal-bniedem, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K, BCRP, BSEP, jew MDR1, b'remimazolam jew b'CNS7054.

Eliminazzjoni

Remimazolam għandu medja tas-semihajja ($t_{1/2\beta}$) ta' 7 sa 11-il minuta. Is-semihajja sensitiva għall-kuntest simulata wara infużjoni ta' 4 sigħat hija ta' 6.6 ± 2.4 minuti. It-tneħħija hija għolja (68 ± 12 L/h) u ma għandhiex x'taqsam mal-piż tal-ġisem. F'individwi b'saħħithom mill-inqas 80 % tad-doża ta' remimazolam toħroġ fl-awrina bħala CNS7054 fi żmien 24 siegħa. Traċċi biss (<0.1 %) ta' remimazolam mhux mibdul jinstabu fl-awrina.

Linearità

Id-doża ta' remimazolam kontra l-koncentrazzjoni mmassimizzata tal-plażma ta' remimazolam (C_{max}) u l-esponiment totali ($AUC_{0-\infty}$) issuġġeriet relazzjoni proporzjonali għad-doża f'voluntiera umani fil-firxa tad-doża ta' 0.01-0.5 mg/kg.

Popolazzjoni speċjali

Anzjani

M'hemm l-ebda effett sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetika ta' remimazolam (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' remimazolam ma nbidlitx f'pazjenti b'mard tal-kliewi ħafif sa dak tal-aħħar stadju li ma kinux jeħtieġu dijalizi (inkluż pazjenti b' $GFR < 15$ mL/min) (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Indeboliment sever tal-funzjoni epatika rrizulta fi tneħħija mnaqqsa u, bħala konsegwenza, irkupru fit-tul mis-sedazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, tossiċità b'doża waħda jew ripetuta u ġenotossiċità ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-reazzjoni avversa li ġejja ma kinitx osservata fi studji kliniċi, iżda dehret f'animali infużi bis-soluzzjoni tad-dożaġġ ta' konċentrazzjonijiet simili għal daww użati fil-prattika klinika: leżjonijiet primarji minhabba irritazzjoni mekkanika tal-ħajt tal-vina waqt il-proċedura tat-titqib jistgħu jiġu aggravati b'konċentrazzjonijiet ta' remimazolam oġhla minn 1 sa 2 mg/mL (infużjoni) jew oġhla minn 5 mg/mL waqt l-għoti tal-bolus.

Riproduzzjoni u żvilupp

Studji dwar it-tossiċità riproduttiva li saru fil-livell massimu ta' doża ttollerata ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili u fuq il-parametri tal-funzjoni riproduttiva. Fi studji dwar l-embrijotossiċità fil-firien u l-fniek, anki fl-oġhla livelli ta' doži, li wrew tossiċità materna, kienu osservati biss effetti embrijotossiċi marginali (tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda żgħira fl-inċidenzi ta' riassorbimenti bikrija u totali). Remimazolam u l-metabolita ewlenija tiegħu joħorgu fil-ħalib tas-sider tal-firien, il-fniek u n-nġhaġ. Il-metabolita ewlenija inattiva CNS7054 instabet fil-plażma taż-żrameġ li qed jerdgħu. Fil-ħrief li jreddgħu, l-għoti orali ta' ħalib iġġenerat b'remimazolam irrizulta f'bijodisponibilità negligibbli.

6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dextran 40 għall-injezzjoni

Lactose monohydrate

Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)

Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Inkompatibbiltajiet bejn Byfavo u soluzzjonijiet li jingħataw flimkien jistgħu jirriżultaw fi preċipitazzjoni/turbidità li tista' tikkawża okkluzjoni tas-sit ta' aċċess vaskulari. Byfavo mhuwiex kompatibbli mas-soluzzjoni lactated Ringer (magħrufa wkoll bħala soluzzjoni compound sodium lactate jew is-soluzzjoni ta' Hartmann), is-soluzzjoni ta' Ringer aċetat, u s-soluzzjoni għall-infużjoni

ta' Ringer bikarbonat u soluzzjonijiet alkalini oħra peress li s-solubbiltà tal-prodott hija baxxa f'pH ta' 4 jew oghla.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata flimkien mill-istess pajp tal-infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

4 snin

Stabbiltà waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa ta' 20°C sa 25°C.

Mill-aspett mikrobijologiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwazzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip 1 b'tapp (lastku bromobutyl) u sigill (aluminju) b'għatu aħdar tal-polypropylene tat-tip flip-off.

Daqs tal-pakkett: Pakkett ta' 10 kunjetti

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett huwa għal użu ta' darba biss.

Ir-rikostruzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott għandhom isiru bl-użu ta' tekniki asettiċi. Ladarba jinfetħ il-kontenut tal-kunjett għandu jintuża immedjatament (sezzjoni 6.3).

Istruzzjonijiet għar-rikostruzzjoni

Byfavo għandu jiġi rikostitwit billi jiġu miżjuda 10 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni u mhawwad bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. Byfavo rikostitwit se jkun ċar u mingħajr kulur li jagħti fl-isfar ċar. Is-soluzzjoni għandha tintrema jekk tiġi osservata materja partikolata jew skulurazzjoni viżibbli.

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Għall-ghoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun dilwita aktar. Il-volum xieraq ta' soluzzjoni rikostitwita ta' remimazolam għandu jingħbed mill-kunjett(i) u jiġi miżjud ma' siringa jew borża tal-infużjoni li jkun fiha sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 1-2 mg/mL ta' remimazolam (tabella 7).

Tabella 7 Struzzjonijiet ta' dilwizzjoni

Soluzzjoni rikostitwita	Konċentrazzjoni finali 2 mg/mL	Konċentrazzjoni finali 1 mg/mL
5 mg/mL (50 mg rikostitwita b'10 mL)	Iddilwixxi 10 mL ta' soluzzjoni rikostitwita b'15 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride (0.9 %)	Iddilwixxi 10 mL ta' soluzzjoni rikostitwita b'40 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride (0.9 %)

Għal struzzjonijiet dwar l-għoti, ara sezzjoni 4.2.

L-għoti ma' fluwidi oħra

Meta Byfavo jiġi rikostitwit u dilwit għall-użu fi klorur tas-sodju (0.9 %) kif deskritt hawn fuq, il-kompatibbiltà ntweriet ma':

Glucose 5 % w/v infużjoni fil-vini,

Glucose 20 % w/v soluzzjoni għall-infużjoni,

Sodium chloride 0.45 % w/v u glukożju 5 % w/v soluzzjoni għall-infużjoni,

Sodium chloride 0.9 % w/v infużjoni fil-vini,

Ringers solution (sodium chloride 8.6 g/L, potassium chloride 0.3 g/L, calcium chloride dihydrate 0.33 g/L)

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat jew jingħata fl-istess hin permezz tal-istess linja tal-infużjoni ma' prodotti mediċinali minbarra daww il-likwidi deskritti f'din is-sezzjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Il-Ġermanja

Tel: +800 4453 4453

e-mail: info@paion.com

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1505/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Marzu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta speċjali u ristretta ta' tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perijodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mid-Data tat-Twelid Internazzjonali.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**Kartuna****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Byfavo 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
remimazolam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih remimazolam besylate ekwivalenti għal 20 mg ta' remimazolam.
Koncentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni: 2.5 mg/mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti oħra: Dextran 40 għall-injezzjoni, lactose monohydrate, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS
Aqra l-fuljett ta' taghrif għal kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1505/001 **pakkett ta' 10 kunjetti**

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Kunjett tal-ħġieġ ta' 12mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Byfavo 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
remimazolam
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Wara r-rikostituzzjoni: 2.5 mg/mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Byfavo 50 mg trab għal konċentrat għas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni
remimazolam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih remimazolam besylate ekwivalenti għal 50 mg ta' remimazolam.
Konċentrazzjoni wara r-rikostituzzjoni (5 mg/mL)
Konċentrazzjoni wara d-dilwizzjoni: 1 jew 2 mg/mL

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti oħra: Dextran 40 għall-injezzjoni, lactose monohydrate, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għol-vini wara r-rikostruzzjoni u d-dilwizzjoni
Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tipproteġi mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1505/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Kunjett tal-ħġieġ ta' 12mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Byfavo 50 mg trab għal soluzzjoni għall-konċentrat
remimazolam
IV wara r-rikostruzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Byfavo 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni remimazolam

- ▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem tas-sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Byfavo u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Byfavo
3. Kif jinghata Byfavo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Byfavo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Byfavo u għalxiex jintuza

Byfavo huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva remimazolam.

Remimazolam hija waħda minn grupp ta' sustanzi magħrufa bħala benzodjaċepini.

Byfavo huwa sedattiv mogħti qabel test jew proċedura medika biex jgħinek thossok rilassat u bi nġhas (sedazzjoni).

2. X'għandek tkun taf qabel ma jinghatalek Byfavo

M'għandekx tinghata Byfavo jekk:

- inti allerġiku għal remimazolam jew għal benzodjaċepini oħra (bħal midazolam) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla f'sezzjoni 6),
- għandek forma instabbli ta' kondizzjoni msejja mijastenija gravi (debbulizza tal-muskoli) li fiha l-muskoli tas-sider tiegħek li jgħinuk tiehu n-nifs jiddgħajfu

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuza Byfavo jekk ikollok xi marda jew kondizzjoni serja u b'mod partikolari jekk:

- għandek pressjoni tad-demm baxxa hafna jew għolja hafna jew għandek tendenza li jhossok hażin
- għandek problemi tal-qalb speċjalment rata tal-qalb baxxa hafna u/jew irregolari (aritmika)
- għandek xi problemi biex tiehu n-nifs inkluż qtugħ ta' nifs
- għandek mard tal-fwied sever
- għandek kondizzjoni msejja mijastenija gravi li fiha l-muskoli tiegħek huma dgħajfa
- tiehu drogi rikreattivi regolarment jew kellew problemi bl-użu tad-droga fil-passat.

Byfavo jista' jikkawża telf temporanju tal-memorja. It-tabib tiegħek se jeżaminak qabel ma thalli l-isptar jew il-klinika u jagħtik il-pariri meħtieġa.

Tfal u adolexxenti

Byfavo m'ghandux jinghata lill-pazjenti taht it-18-il sena minhabba li ma giex ittestjat fit-tfal u fl-adolexxenti.

Mediċini oħra u Byfavo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, b'mod partikolari dwar:

- oppjojdi (inklużi mediċini li jtaffu l-uġiġħ bħall-morfina, il-fentanil u l-kodeina jew ċerti mediċini ta' soġħla jew mediċini għall-użu f'terapija ta' sostituzzjoni bil-mediċina)
- antipsikotiċi (mediċini għat-trattament ta' ċertu mard psikjatriku)
- ansjoliċi (trankwilizzanti jew mediċini li jnaqqsu l-ansjetà)
- mediċini li jikkawżaw sedazzjoni (pereżempju temazepam jew diazepam)
- antidepressanti (mediċini għat-trattament tad-dipressjoni)
- ċerti a46ardjorespi (mediċini għat-trattament tal-allergiji)
- ċerti antiipertensivi (mediċini għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja)

Huwa importanti li tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu mediċini oħra, peress li l-użu ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess hin jista' jibdel l-effett tal-mediċini involuti.

Byfavo mal-alkohol

L-alkohol jista' jibdel l-effett ta' Byfavo. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek:

- kemm tixrob alkohol b'mod regolari jew jekk kellekx problemi bl-użu tal-alkohol.

Tixrobx alkohol għal 24 siegħa qabel tinghata Byfavo.

Tqala u treddigh

Ma għandekx tuża Byfavo jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Jekk inti omm li qiegħda tredda', treddax għal 24 siegħa wara li tinghata din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Byfavo jraqqdek, iġieġhelek tinsa u jaffettwalek il-hila tiegħek biex tikkonċentra. Anki jekk dawn l-effetti jitolqu malajr, m'għandekx issuq u thaddem magni sakemm dawn l-effetti jkunu telqu kompletament. Staqs li tabib tiegħek dwar meta tkun tista' ssuq jew thaddem xi makkinarju.

Byfavo fih dextran 40 għall-injezzjoni

Din il-mediċina fiha 79.13 mg ta' dextran 40 għall-injezzjoni f'kull kunjett. F'każijiet rari, dextrans jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi severi. Jekk għandek diffikultà biex tieħu n-nifs jew nefha jew thossok hażin, fittex l-għajnuna medika minnufih.

3. Kif jinghata Byfavo

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża tajba għalik.

It-tehid tan-nifs, ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm tiegħek jiġu mmonitorjati waqt il-proċedura u t-tabib jaġġusta d-doża jekk ikun meħtieġ.

Tabib jew infermier se jagħtik Byfavo permezz ta' injezzjoni ġol-vina (fluss tad-demm) qabel u waqt it-test jew il-proċedura medika tiegħek. Byfavo jithallat mas-salina sterili biex isir soluzzjoni qabel ma jintuża.

Wara l-proċedura

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiċċekkjak għal ftit hin wara s-sedazzjoni biex ikun żgur li thossok tajjeb u tkun kapaċi tmur id-dar.

Jekk tinghata wisq Byfavo

Jekk tinghata wisq Byfavo, jista' jkollok is-sintomi li ġejjin:

- tista' thossok stordut
- tista' ssir konfuż
- tista' thossok bi nġhas
- il-vista tiegħek tista' tiċċajpar jew jista' jkollok movimenti involontarji tal-ġhajnejn (ġhajnejn mitlufin)
- tista' ssir aġitat
- tista' thossok dġhajjef
- il-pressjoni tad-demmi tiegħek tista' tinżel
- it-taħbit tal-qalb tiegħek jista' jnaqqas
- it-teħid tan-nifs tiegħek jista' jnaqqas fir-ritmu u ma jkunx fil-fond
- tista' tintilef minn sensik

It-tabib tiegħek se jkun jaf kif jikkurak.

Staqsij li tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni ħafna (*tista' taffettwa aktar minn utent 1 minn kull 10*)

- Pressjoni baxxa tad-demmi
- Teħid tan-nifs bil-mod jew mhux fil-fond b'mod mhux tas-soltu (u livell baxx ta' ossiġnu fid-demmi)

Komuni (*tista' taffettwa sa utent 1 minn kull 10*)

- Uġiġħ ta' ras
- Thossok stordut
- Rata tal-qalb baxxa
- Thossok imdardar/imdardra (nawżja)
- Tkun imdardar/imdardra (rimettar)

Mhux komuni (*tista' taffettwa sa utent 1 minn kull 100*)

- Nġhas
- Bard
- Tertir bil-bard
- Sulluzzu

Mhux magħruf (*ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli*)

- reazzjoni allergika severa u f'daqqa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Byfavo

Il-professjonisti fl-isptar jew fil-klinika huma responsabbli mill-ħażna ta' din il-medicina.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 20 —25°C.

Mill-aspett mikrobijologiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwazzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent (ara sezzjoni 6.3 tas-SmPC).

Tużax din il-medicina jekk tosserva materja partikolata jew telf ta' kulur viżibbli.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Byfavo

- Is-sustanza attiva hi remimazolam. Kull kunjett fih remimazolam besylate ekwivalenti għal 20 mg ta' remimazolam. Wara r-rikostituzzjoni kull mL fih 2.5 mg ta' remimazolam.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Dextran 40 għall-injezzjoni
 - Lactose monohydrate
 - Hydrochloric acid
 - Sodium hydroxide

Ara sezzjoni 2, "Byfavo fih dextran 40 għall-injezzjoni".

Kif jidher Byfavo u l-kontenut tal-pakkett

Byfavo huwa trab abjad għal offwajt għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Daqsijiet tal-pakketti

Pakkett ta' 10 kunjetti

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Il-Ġermanja

Manifattur

PAION Deutschland GmbH

Heussstraße 25

52078 Aachen

Il-Ġermanja

PAION Pharma GmbH

Heussstraße 25

52078 AachenIl-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

-It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Byfavo 20 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

GHALL-UŻU GĦAL GÖL-VINI BISS

Irid jiġi rikostitwit qabel l-użu mas-Sodium Chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni

Aqra b'attenzjoni s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel l-użu.

Remimazolam għandu jingħata biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fis-sedazzjoni. Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat matul il-proċedura minn professjonist tal-kura tas-saħħa separat, li mhuwiex involut fit-tweġġ tal-proċedura, u li l-uniku komputu tiegħu huwa li jimmonitorja lill-pazjent. Il-persunal kollu għandu jkun imħarreg fl-identifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' mblukkar tal-passaġġi tan-nifs, ipoventilazzjoni u apnea, inklużi ż-żamma tal-passaġġ tan-nifs miftuħ, ventilazzjoni ta' appoġġ u rianimazzjoni kardjovaskulari. Il-funzjoni respiratorja u kardijaka tal-pazjent għandha tiġi mmonitorjata kontinwament. Prodotti mediċinali għar-rianimazzjoni u tagħmir adattat għall-età u d-daqs biex jerġa' jinfetħ il-passaġġ tan-nifs u ventilazzjoni bil-borża/valv/maskra għandhom ikunu disponibbli minnufih. Antagonista benzodiazepina (flumazenil, medicina biex tiġġieled l-effetti ta' remimazolam) trid tkun disponibbli minnufih għall-użu.

Struzzjonijiet ta' rikostituzzjoni

Nota: Tekniki asettiċi stretti għandhom jiġu mmonitorjati waqt l-immaniġġjar, il-preparazzjoni u l-użu ta' Byfavo.

Biex terġa' tikkostitwixxi, uża labra sterili u siringa sterili ta' 10 mL, neħhi l-għatu tal-kunjett, taqqab it-tapp tal-kunjett f'angolu ta' 90° u žid 8.2 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni, billi tikkontrolla l-fluss tas-salina lejn il-hajt tal-kunjett. Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm il-kontenut ikun maħlul għal kollox. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara u bla kulur għal isfar ċar. Il-kunjett iwassal konċentrazzjoni finali ta' 2.5 mg/mL ta' remimazolam.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal materja partikolata u skulurazzjoni qabel ma tingħata. Jekk jiġu osservati partikuli jew skulurazzjoni s-soluzzjoni għandha tintrema.

Is-soluzzjoni rikostitwita hija għall-użu ta' darba biss, kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża għandu jintrema skont ir-reqwiżiti lokali.

Inkompatibbiltajiet

Byfavo mhuwiex kompatibbli mas-Soluzzjoni ta' Lactated Ringer (magħrufa wkoll bħala Soluzzjoni Compound Sodium Lactate jew is-Soluzzjoni ta' Hartmann), is-Soluzzjoni ta' Ringer aċetat, u s-Soluzzjoni għall-infużjoni ta' Ringer bikarbonat.

Wara r-rikostituzzjoni, dan il-prodott mediċinali ma għandux jiġi jithallat ma' prodotti mediċinali oħra ħlief dawk imsemmija hawn taht.

Kompatibbiltajiet

Byfavo rikostitwit intwera li huwa kompatibbli mal-fluwidi ġol-vini li ġejjin meta jinghata mill-istess tubu IV:

- Glucose (5 %) soluzzjoni għall-injezzjoni
- Glucose (20 %) soluzzjoni għall-injezzjoni
- Glucose (5 %) —sodium chloride (0.45 %) soluzzjoni għall-injezzjoni
- Ringers Solution
- Sodium chloride (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni

Kompatibbiltà ma' fluwidi ġol-vini oħrajn ma' ġietx evalwata.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa ta' 20°C sa 25°C.

Mill-aspett mikrobijologiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Byfavo 50 mg trab għal konċentrat għas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni remimazolam

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem tas-sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'żonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Byfavo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Byfavo
3. Kif jinghata Byfavo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Byfavo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Byfavo u għalxiex jintuża

Byfavo huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva remimazolam. Din hija waħda minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala benzodjażepini. Byfavo jinghata biex iġieghlek tintilef minn sensik (toroq) meta jkollok operazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jinghatalek Byfavo

M'għandekx tinghata Byfavo jekk:

- inti allergiku għal remimazolam jew għal benzodjażepini oħra (bħal midazolam) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla f'sezzjoni 6),
- għandek forma instabbli ta' kondizzjoni msejja mijastenija gravi (debbulizza tal-muskoli) li fiha l-muskoli tas-sider tiegħek li jgħinuk tiegħu n-nifs jiddgħajfu

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Byfavo jekk ikollok xi marda jew kondizzjoni serja u b'mod partikolari jekk:

- għandek pressjoni tad-demem baxxa hafna jew għolja hafna jew għandek tendenza li jhossok hażin
- għandek problemi tal-qalb speċjalment rata tal-qalb baxxa hafna u/jew irregolari (aritmika)
- għandek xi problemi biex tiegħu n-nifs inklud qiegħ ta' nifs
- għandek mard tal-fwied sever
- għandek kondizzjoni msejja mijastenija gravi li fiha l-muskoli tiegħek huma dgħajfa
- tiegħu drogi rikreattivi regolarment jew kellek problemi bl-użu tad-droga fil-passat.

Byfavo jista' jikkawża telf temporanju tal-memorja. It-tabib tiegħek se jeżaminak qabel ma tħalli l-isptar jew il-klinika u jagħtik il-pariri meħtieġa.

Xi pazjenti li jsirulhom operazzjonijiet kirurġiċi jistgħu jesperjenzaw konfużjoni mentali (delirju) f'daqqa wara l-operazzjoni. Dan huwa aktar komuni f'pazjenti li jsirulhom kirurġiji kbar, li huma

anzjani, li għandhom problemi ta' memorja, li huma esposti għal anesteżija/sedazzjoni li hija profonda u/jew għal perjodu twil, jew li għandhom infezzjonijiet. Il-pazjenti b'delirju jistgħu jsibuha diffiċli biex isegwu konverżazzjoni, xi drabi jithawdu aktar minn haddiehor, jaġitaw ruhhom u ma jkollhomx kwiet jew ikunu bi nġhas u jkollhom movimenti bil-mod ħafna, u jkollhom holm stramb jew jisimgħu hsejjes jew ilhna li ma jeżistux. It-tabib tiegħek se jevalwa l-kundizzjoni tiegħek u jorganizza t-trattament meħtieġ għall-ġestjoni tiegħu.

Il-benzodiazepini xi kultant jikkawżaw effetti li huma l-kontra ta' dak li l-medicina hija maħsuba li tagħmel. Tista' tisma' dwar l-hekk imsejha effetti "paradossali". Dawn jinkludu pereżempju mġiba aggressiva, aġitazzjoni, ansjetà. Dawn huma aktar komuni fl-anzjani meta jirċievu dożi għoljin tal-medicina jew meta l-medicina tingħata malajr.

Tfal u adolexxenti

Byfavo m'għandux jingħata lill-pazjenti taħt it-18-il sena minhabba li ma ġiex ittestjat fit-tfal u fl-adolexxenti.

Medicini oħra u Byfavo

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, b'mod partikolari dwar:

- oppjojdi (inklużi medicini li jtaffu l-uġigh bħall-morfina, il-fentanil u l-kodeina jew ċerti medicini ta' soġħla jew medicini għall-użu f'terapija ta' sostituzzjoni bil-medicina)
- antipsikotiċi (medicini għat-trattament ta' ċertu mard psikjatriku)
- ansjolitiċi (trankwilizzanti jew medicini li jnaqqsu l-ansjetà)
- medicini li jikkawżaw sedazzjoni (pereżempju temazepam jew diazepam)
- antidepressanti (medicini għat-trattament tad-dipressjoni)
- ċerti antistamini (medicini għat-trattament tal-allergiji)
- ċerti antiipertensivi (medicini għat-trattament ta' pressjoni tad-demm għolja)

Huwa importanti li tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu medicini oħra, peress li l-użu ta' aktar minn medicina waħda fl-istess hin jista' jibdel l-effett tal-medicini involuti.

Byfavo mal-alkohol

L-alkohol jista' jibdel l-effett ta' Byfavo. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek kemm tixrob alkohol b'mod regolari jew jekk kellekx problemi bl-użu tal-alkohol.

Tixrobx alkohol għal 24 siegħa qabel tingħata Byfavo.

Tqala u treddigh

Ma għandekx tuża Byfavo jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Jekk inti omm li qiegħda tredda', treddax għal 24 siegħa wara li tingħata din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Byfavo jraqqdek, iġieġhelek tinsa u jaffettwalek il-hila tiegħek biex tikkonċentra. Anki jekk dawn l-effetti jtilqu malajr, m'għandekx issuq u thaddem magni sakemm dawn l-effetti jkun telqu kompletament. Staqs li tabib tiegħek dwar meta tkun tista' ssuq jew thaddem xi makkinarju.

Byfavo fih dextran 40 għall-injezzjoni

Din il-medicina fiha 198 mg ta' dextran 40 għall-injezzjoni f'kull kunjett. F'każijiet rari, dextran jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi severi. Jekk għandek diffikultà biex tiehu n-nifs jew nefha jew thossok ħazin, fittex l-għajnuna medika minnufih.

3. Kif jinghata Byfavo

It-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar id-doża tajba ghalik.

It-tehid tan-nifs, ir-rata tat-taħbit tal-qalb u l-pressjoni tad-demm tieghek jigu mmonitorjati waqt il-proċedura u t-tabib jaġġusta d-doża jekk ikun meħtieġ.

Tabib jew infermier se jaġhtik Byfavo permezz ta' injezzjoni ġol-vina (fluss tad-demm) qabel u waqtl-operazzjoni. Byfavo jithallat ma' soluzzjoni ta' sodium chloride biex issir soluzzjoni qabel ma jintuża. Jista' jkollok bżonn diversi mediċini biex tinzamm rieqed, mingħajr uġiġh, tiehu n-nifs tajjeb bi pressjoni tad-demm stabbli. It-tabib jiddeċiedi liema mediċini għandek bżonn.

Il-hin għall-irkupru wara t-tmiem tal-ġhoti huwa mistenni li jkun bejn 12 u l-15-il minuta.

Jekk tinghata wisq Byfavo

Jekk tinghata wisq Byfavo, jista' jkollok is-sintomi li ġejjin:

- il-pressjoni tad-demm tieghek tista' tinżel
- it-taħbit tal-qalb tieghek jista' jnaqqas
- it-tehid tan-nifs tieghek jista' jnaqqas fir-ritmu u ma jkunx fil-fond

It-tabib tieghek se jkun jaf kif jikkurak.

Staqs li tabib jew lill-infermier tieghek jekk ikollok xi mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni ħafna (*tista' taffettwa aktar minn utent 1 minn kull 10*)

- Rata tal-qalb baxxa
- Pressjoni baxxa tad-demm
- Thossok ma tiflaħx (nawżja)
- Tkun ma tiflaħx (rimettar)

Komuni (*tista' taffettwa sa utent 1 minn kull 10*)

- Thossok bla kwiet
- Uġiġh ta' ras
- Thossok stordut
- Tehid tan-nifs bil-mod jew mhux fil-fond b'mod mhux tas-soltu (u livell baxx ta' ossiġnu fid-demm)
- Ngħas fit-tul jew tkun mitluf minn sensih wara l-operazzjoni
- Tertir

Mhux komuni (*tista' taffettwa sa utent 1 minn kull 100*)

- Sulluzzu
- Pożizzjonament anormali tal-ilsien fil-ħalq (ogħla, lejn is-saqaf, u aktar lura fil-ħalq mis-soltu)
- Bard

Mhux magħruf (*ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli*)

- Reazzjoni allergika severa u f'daqqa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji

direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Byfavo

Il-professjonisti fl-isptar jew fil-klinika huma responsabbli mill-ħażna ta' din il-medicina.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 20 —25°C.

Mill-aspett mikrobijologiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwazzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent (ara sezzjoni 6.3 tas-SmPC).

Tużax din il-medicina jekk tinnota materja partikolata jew telf ta' kulur viżibbli.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Byfavo

- Is-sustanza attiva hi remimazolam. Kull kunjett fih remimazolam besylate ekwivalenti għal 50 mg ta' remimazolam. Wara r-rikostituzzjoni kull mL fih 5 mg ta' remimazolam li jiġi dilwit iżjed qabel l-użu. It-tabib tiegħek jiddeċiedi l-ammont eżatt li huwa tajjeb għalik.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Dextran 40 għall-injezzjoni
 - Lactose monohydrate
 - Hydrochloric acid
 - Sodium hydroxide

Ara sezzjoni 2, "Byfavo fih dextran 40 għall-injezzjoni".

Kif jidher Byfavo u l-kontenut tal-pakkett

Byfavo huwa trab abjad għal offwajt għal konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni (trab għal konċentrat).

Daqsijiet tal-pakketti

Pakkett ta' 10 kunjetti

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

Manifattur

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Latvija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	United Kingdom (Northern Ireland) PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
--	--

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Byfavo 50 mg trab għal konċentrat għas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

GHALL-UŻU GHAL ĠOL-VINI BISS

Irid jiġi rikostitwit u dilwit iżjed qabel l-użu mas-Sodium Chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni

Aqra b'attenzjoni s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel l-użu.

Remimazolam għandu jingħata biss fl-isptarijiet jew f'unitajiet tat-terapija ta' kuljum mghammra b'mod adegwat minn tobba mharrġa fl-anesteżija.

Il-funzjonijiet ċirkulatorji u respiratorji għandhom jiġu mmonitorjati kontinwament (eż. l-elettrokardjogramma (ECG), l-ossimetrija tal-polz) u l-faċilitajiet għall-manutenzjoni tal-passaġġi respiratorji, il-ventilazzjoni artifiċjali, u faċilitajiet ohra ta' rianimazzjoni għandhom ikunu disponibbli immedjatament u f'kull hin.

Struzzjonijiet għall-użu

Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett huwa għal użu ta' darba biss. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott għandhom isiru bl-użu ta' tekniki aseptiċi. Ladarba jinfetħ il-kontenut tal-kunjett għandu jintuża immedjatament (sezzjoni 6.3 tas-SmPC). Biex jiġi evitat qtugħ, il-labra għandha tiddaħħal f'angolu ta' 45° sa 60° bil-ftuħ tat-tarf tal-labra ihares 'il fuq (jiġifieri, 'l bogħod mit-tapp), xi kultant imsejjah "bevel up". Għandu jiġi applikat ammont żgħir ta' pressjoni, u l-angolu jiżdied gradwalment hekk kif il-labra tidhol fil-kunjett. Il-labra għandha tkun f'angolu ta' 90 grad eżatt kif iċ-ċanfrin tal-labra jgħaddi mit-tapp.

Struzzjonijiet għar-rikostruzzjoni

Byfavo għandu jiġi rikostitwit billi jiżdiedu 10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) u mdawwar bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. Byfavo rikostitwit se jkun ċar u bla kulur għal isfar ċar. Is-soluzzjoni għandha tintrema jekk tiġi osservata materja partikulata vizibbli jew telf ta' kulur.

Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Għall-ġhoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita aktar. Il-volum xieraq ta' soluzzjoni rikostitwita ta' remimazolam għandu jingħbed mill-kunjett(i) u jiżdied ma' siringa jew borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) ta' sodium chloride sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 1-2 mg/ml remimazolam (Tabella 1).

Tabella 1 Struzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Soluzzjoni tar-rikostruzzjoni	Konċentrazzjoni finali 2 mg/ml	Konċentrazzjoni finali 1 mg/ml
5 mg/mL (50 mg rikostitwit b' 10 mL)	Iddilwixxi 10 mL ta' soluzzjoni rikostitwita b' 15 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride (0.9 %)	Iddilwixxi 10 mL ta' soluzzjoni rikostitwita b' 40 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride (0.9 %)

Għoti ma' fluwidi oħra

Meta Byfavo jiġi rikostitwit u dilwit għall-użu f' sodium chloride (0.9 %) kif deskritt hawn fuq, intweriet kompatibbiltà ma':

Glucose 5 % infużjoni ġol-vini,

Glucose 20 % w/v soluzzjoni għall-infużjoni,

Sodium Chloride 0.45 % w/v u Glucose 5 % w/v soluzzjoni għall-infużjoni,

Sodium Chloride 0.9 % infużjoni ġol-vini,

Ringers Solution (Sodium Chloride 8.6 g/L, Potassium Chloride 0.3 g/L, Calcium Chloride dihydrate 0.33 g/L)

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat jew jingħata flimkien permezz tal-istess linja ta' infużjoni ma' prodotti mediċinali għajr dawk il-fluwidi deskritti f'din is-sezzjoni.

Inkompatibbiltajiet

Inkompatibbiltajiet bejn Byfavo u s-soluzzjonijiet li jingħataw flimkien jistgħu jirriżultaw fi preċipitazzjoni/turbidità li tista' tikkawża okklużjoni tas-sit ta' aċċess vaskulari. Byfavo mhuwiex kompatibbli mas-Soluzzjoni ta' lactated Ringer (magħrufa wkoll bħala Soluzzjoni Compound Sodium Lactate jew is-Soluzzjoni ta' Hartmann), is-Soluzzjoni ta' Ringer aċetat, u s-Soluzzjoni għall-infużjoni ta' Ringer bikarbonat u soluzzjonijiet alkalini oħra peress li s-solubbiltà tal-prodott hija baxxa f'pH ta' 4 jew ogħla.

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat jew jingħata flimkien fl-istess linja ta' infużjoni ma' prodotti mediċinali oħra hlief dawk imsemmija f'“Għoti ma' fluwidi oħra”.

Stabbiltà waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa ta' 20°C sa 25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwazzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' ħżin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.