



倍佛若凍晶乾燥注射劑20毫克

BYFAVO 20 mg powder for solution for injection

衛部藥輸字第 028382 號

限由醫師使用

版本日期 2023-10-24

版次 3

特殊警語：用於監測及復甦的人員及裝備，以及併用鴉片類止痛劑之風險

用於監測及復甦的人員及裝備

- BYFAVO只能由受過醫療處置鎮靜訓練且未參與醫療處置的人員給藥[請參閱用法用量(3.1)，警語及注意事項 (5.1)]。
- 給藥人員必須接受過有關呼吸道阻塞、換氣不足，以及呼吸中止的偵測與處置訓練，包含維持呼吸道通暢、人工換氣及復甦急救。[請參閱用法用量(3.1)，警語及注意事項 (5.1)]。
- BYFAVO與缺氧、心搏過慢和低血壓有關。在鎮靜及恢復期間應持續監測病人的生命跡象[請參閱劑量與用法(2.1)，警語及注意事項 (5.1)]。
- 在給予BYFAVO期間，復甦藥物及符合年齡與適當尺寸之袋/瓣/罩(bag/valve/mask)輔助換氣設備必須隨時隨地準備妥當。[請參閱用法用量(3.1)，警語及注意事項 (5.1)]。

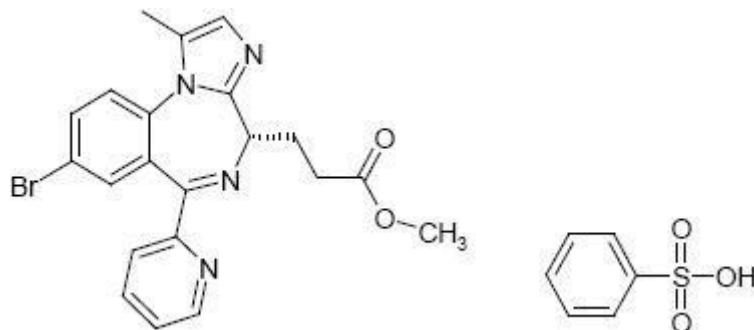
併用鴉片類止痛劑及其他鎮靜安眠藥物之風險

苯二氮平類藥物(Benzodiazepine)，包含BYFAVO，與鴉片類止痛劑併用可能會導致重度鎮靜、呼吸抑制、昏迷及死亡。靜脈注射BYFAVO的鎮靜效果可透過併用中樞神經系統抑制藥物來加強，包含其他Benzodiazepines與propofol。須持續監測病人的呼吸抑制及鎮靜深度[請參見警語及注意事項(5.2)，交互作用 (7.1)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

BYFAVO每小瓶含有20 mg的remimazolam，相當於27.2 mg的remimazolam besylate。Remimazolam是一種苯二氮平類藥物(benzodiazepine)，其化學式描述為4H-imidazol[1,2 a][1,4]benzodiazepine-4-propionic acid, 8-bromo-1-methyl-6-(2-pyridinyl)-(4S)-, methyl ester, benzenesulfonate (1:1)。結構式如下所示：



BYFAVO分子量(free base)：439.3 g/mol。

BYFAVO besylate分子量：597.5 g/mol。

BYFAVO besylate粉末微溶於水。

BYFAVO 20mg含有：82 mg dextran 40與55 mg乳糖水合物(lactose monohydrate)作為填充/穩定劑，並以鹽酸/氫氧化鈉調節pH值。使用生理食鹽水調配後，BYFAVO的pH值為2.9至3.9。

1.2 賦形劑

Dextran 40、乳糖水合物(Lactose monohydrate)、鹽酸(Hydrochloric acid)、氫氧化鈉(Sodium hydroxide)

1.3 劑型

凍晶乾燥注射劑

1.4 藥品外觀

單次使用的小瓶：BYFAVO每小瓶含有20 mg的remimazolam白色至米白色凍晶粉末。

2 適應症

2.1 適用於成人醫療處置時鎮靜用。

2.2 適用於成人全身麻醉誘導與維持。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 用法用量之重要操作說明

BYFAVO會抑制呼吸。須以二氧化碳圖儀(capnography)、脈搏血氧計(pulse oximetry)及臨床評估持續地監測病人是否有換氣不足、氣道阻塞及呼吸中止的早期症狀。

BYFAVO只能由受過醫療處置鎮靜訓練且未參與醫療處置的人員給藥。

給藥人員必須接受過有關呼吸道阻塞、換氣不足，以及呼吸中止的偵測與處置訓練，包含維持呼吸道通暢、人工換氣及復甦急救。

在給予BYFAVO期間，支持性氧氣、復甦急救藥物及符合年齡與適當尺寸之袋/瓣/罩(bag/valve/mask)輔助換氣設備必須隨時隨地備妥。苯二氮平類藥物(Benzodiazepine)的拮抗劑必須隨時準備妥當。

在鎮靜及恢復期間應持續監測生命跡象[請參閱警語及注意事項 (5.1)]。

在一分鐘內靜脈注射BYFAVO起始劑量5 mg後，約3至3.5分鐘出現鎮靜高峰 [請參閱藥效藥理特性 (10.2)]。

BYFAVO鎮靜維持劑量應依據臨床狀況及視病人鎮靜程度調整。如果鎮靜維持效果不符預期，可考慮替代藥物[請參閱參臨床試驗資料(12)]。

3.1.2 適用於成人醫療處置時鎮靜用之基本用量資訊

- 依據個別病人情況調整BYFAVO用量以達成預期的臨床反應。
- 臨床試驗中，於第一劑BYFAVO給藥前先給予25至75 mcg的 fentanyl止痛。視臨床狀況給予fentanyl補充劑量[請參閱參臨床試驗資料 (12)]。
- 建議用量指引：

BYFAVO的劑量應個別調整至有效劑量，以提供所需的鎮靜程度並最大限度地減少不良反應(見表1)。可以根據需要給予額外的劑量以誘導或維持所需的鎮靜程度。在給予任何補充劑量之前至少應等待 2 分鐘，以充分評估鎮靜效果。如果在 15 分鐘內給予 5 劑BYFAVO尚未能達到所需的鎮靜程度，則應考慮使用額外的或另一種鎮靜劑。BYFAVO的鎮靜作用為快速起始及快速失效。在臨床試驗中，在起始劑量給藥後3至3.5 分鐘出現鎮靜高峰，病人在接受最

後一劑BYFAVO 12至14分鐘後完全清醒。

已知併用鴉片類藥物會增加BYFAVO的鎮靜作用並抑制對二氧化碳刺激的通氣反應[請參閱警語及注意事項(5.1.2、5.3)、交互作用(7)、過量(9)。]

表1.成人醫療處置時鎮靜用之用量指引*

	未滿65歲成年病人	#65歲以上且/或美國麻醉醫學會(ASA)分級之第三級與第四級且/或體重<50 kg 成年病人
BYFAVO 併用Fentanyl**	鎮靜之誘導(induction) *投予Fentanyl後，等待1至2分鐘。 起始劑量:靜脈注射5 mg (2 mL)，注射時間超過1分鐘，注射後等待2分鐘。 鎮靜之維持，視需要給予(maintenance) 靜脈注射2.5 mg (1 mL)，注射時間超過15秒。 在給予任何補充劑量前，必須間隔至少2分鐘。 臨床試驗中使用之總劑量最大為33mg。	鎮靜之誘導(induction) *投予Fentanyl後，等待1至2分鐘。 起始劑量: 根據病人的整體狀況，靜脈注射2.5至5mg (1至2 mL)，注射時間超過1分鐘，注射後等待2分鐘。 鎮靜之維持，視需要給予(maintenance) 靜脈注射1.25至2.5 mg (0.5至1 mL)，注射時間超過15秒。 在給予任何補充劑量前，必須間隔至少2分鐘。 臨床試驗中使用之總劑量最大為17.5 mg。
BYFAVO 未與Fentanyl或其他鴉片類藥物併用	鎮靜之誘導(induction): 靜脈注射7 mg (2.8 mL)，注射時間超過1分鐘，注射後等待2分鐘。 鎮靜之維持，視需要給予(maintenance) 靜脈注射2.5 mg (1 mL) 超過15秒。 在給予任何補充劑量前，必須間隔至少2分鐘。 臨床試驗中使用之總劑量最大為33 mg。	鎮靜之誘導(induction): 根據病人的整體狀況，靜脈注射2.5至5 mg (1至2 mL)，注射時間超過1分鐘，注射後等待2分鐘。 鎮靜之維持，視需要給予(maintenance) 靜脈注射1.25至2.5 mg (0.5至1 mL) 超過15秒。 在給予任何補充劑量前，必須間隔至少2分鐘。 臨床試驗中使用之總劑量最大為17.5 mg。

*併用鴉片類藥物、抗憂鬱劑、酒精或BZD類藥物，請參閱警語及注意事項(5.1.2、5.3)、交互作用(7)、過量(9)。

**例如: 併用50 mcg fentanyl，或是老人或虛弱病人使用合適的較低劑量。有關臨床試驗中

fentanyl使用劑量，請參閱臨床試驗資料(12)。

American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System美國麻醉醫師學會生理狀態分級系統

3.1.3 適用於成人全身麻醉誘導與維持之建議劑量

remimazolam必需由接受過麻醉訓練之醫師，於具以下設備之醫療機構使用。

使用中應持續監測循環與呼吸功能(例如心電圖 [ECG]、脈搏血氧飽和度)，且備有隨時可用於維持呼吸道暢通、人工換氣之設備，以及其他復甦用設備。

應依據個別病人情況與麻醉前給藥，調整 BYFAVO 用量如表2。

BYFAVO通常與鴉片類止痛藥物併用。

表 2. 成人全身麻醉誘導與維持之用量指引

全身 麻醉 誘導	以 6 mg/min注射，觀測病人反應直到病人喪失意識進入麻醉。需要時可調升至最大達 12 mg/min。 多數成人病人需使用 10-40 mg BYFAVO。
全身 麻醉 維持	透過連續輸注BYFAVO以維持麻醉。 維持麻醉的建議起始劑量為 1 mg/min，根據臨床判斷範圍為0.1 至 2.5 mg/min，以維持麻醉效果。 視臨床狀況需要，在持續輸注期間可給予短期注射(bolus injections) BYFAVO來維持麻醉。每次短期注射(bolus injections)建議劑量為6 mg，注射時間超過 1 分鐘；60 分鐘內最多可給予三次短期注射(bolus injections)，每次注射前必須間隔至少5分鐘。 預期手術即將結束時(例如，結束前 15 分鐘)，可逐漸減少BYFAVO劑量，以加速病人麻醉後恢復。

3.1.4 特殊族群

老人、ASA分級第三、四等級和體重<50 kg 的病人

老年病人和 ASA分級第三、四等級病人可能對鎮靜劑的作用更敏感。

在給予remimazolam之前，須仔細評估≥65 歲且/或 ASA分級第三、四等級病人的整體狀況，尤其是低體重 (<50 kg) 的病人，在決定對這些病人調整個體化劑量時特別重要。

腎功能不全病人

對於不同程度的腎功能不全病人(包括腎小球濾過率 [GFR] <15 mL/min 者)，無須調整 BYFAVO劑量。

肝功能不全病人

Remimazolam 的代謝酵素(組織催化水解羧酯酶-1

[CES-1])主要位於肝臟



· remimazolam 的清除率受肝功能不全嚴重度的影響[請參閱藥物動力學特性(11)]。對於輕度 (Child-Pugh 評分 5 和 6) 或中度(Child-Pugh 評分 7 至 9)肝功能不全的病人，不建議調整劑量。嚴重肝功能不全的病人(Child-Pugh 評分 10 至 15 分；臨床試驗中只有 3 名受試者的數據)，臨床效果可能比健康受試者更明顯且持續時間更長。肝功能不全病人無需調整劑量，但應仔細注意調整劑量的時機，並應謹慎調整remimazolam劑量至所需之效果[請參閱肝功能不全(6.6)]。

小兒

尚未建立remimazolam在 0 至18 歲兒童和青少年中的安全性和有效性。沒有數據可提供。

投予方式

Remimazolam 以靜脈注射給藥。使用前必須用0.9%氯化鈉注射液調配remimazolam。

有關在給藥前調配本品，以及與其他輸注液一起給藥的說明，請參閱調製方式(3.2)。

3.2 調製方式

3.2.1 調配注射用BYFAVO (remimazolam)

- 調製BYFAVO時必須保持嚴格的無菌技術。
- 本產品不含防腐劑。
- 一旦從包裝取出，避免陽光照射小瓶。
- 每單一病人使用(Single-Patient-Use)小瓶含有remimazolam 20 mg凍晶粉末。本產品必須在使用前新鮮調配。
- BYFAVO適用於成人醫療處置時鎮靜用時，將8.2 ml的0.9%氯化鈉注射液沿著BYFAVO瓶壁注入小瓶中，以進行調配。輕輕地旋轉(不要劇烈搖晃)小瓶直到內容物完全溶解。調配完成的產品溶液最終濃度為2.5 mg/ml。
- BYFAVO適用於成人全身麻醉誘導與維持時，將 4.1 ml的 0.9%氯化鈉注射液沿著BYFAVO瓶壁注入小瓶中，以進行調配。輕輕地旋轉(不要劇烈搖晃)小瓶直到內容物完全溶解。必須自藥瓶抽取適當容量的remimazolam 配製藥液，加入裝有 0.9%氯化鈉注射液的注射器或輸液袋中。Remimazolam稀釋液最終濃度應為 1-2 mg/mL，稀釋說明如表3。

表 3: 稀釋說明(BYFAVO小瓶含有20 mg的remimazolam)

配製藥液	最終濃度 2 mg/mL	最終濃度 1 mg/mL
5 mg/mL remimazolam	於 4 mL 配製藥液加入 6 mL 0.9% 氯化鈉注射溶液進行稀釋	於 4 mL 配製藥液加入 16 mL 0.9% 氯化鈉注射溶液進行稀釋

- 注射前，應目視檢查是否有微粒物質存在或變色。調配後的溶液應為清澈、無色至淡黃色的溶液。如果觀察到微粒物質存在或變色，應將其丟棄。
- 調配完成之BYFAVO注射液若未立即使用，於25°C下可儲存達24小時。24小時後必須丟棄所有未使用的部分。

3.2.2 BYFAVO與其他輸注液一同給藥

- BYFAVO與下列靜脈輸液相容：
 - 0.9%氯化鈉注射液



- 5%葡萄糖注射液
- 20%葡萄糖注射液
- 5%葡萄糖及0.45%氯化鈉注射液。
- BYFAVO與林格氏液(Ringer's Solution)相容，林格氏液為一種含有氯化鈉、氯化鉀及氯化鈣的溶液。
- BYFAVO與下列靜脈輸液不相容：
 - 乳酸林格氏液(Lactated Ringer's Solution)：一種含有氯化鈉、乳酸鈉、氯化鉀及氯化鈣的溶液。乳酸林格氏液也被稱為林格氏乳酸液、複方乳酸鈉溶液及哈特曼氏液(Hartmann's Solution)。
 - 醋酸林格氏液(Acetated Ringer's Solution)：一種含有氯化鈉、醋酸鈉、氯化鉀及氯化鈣的溶液。
- BYFAVO與其他藥劑的相容性尚未確立。BYFAVO與共同給藥之藥液的不相容性可能造成沉澱 / 混濁，而阻塞血管流通部位。BYFAVO於 pH 值為 4 或更高時溶解度較低，因此與輸注用乳酸林格氏液、醋酸林格氏液和碳酸氫鹽林格氏液以及其他鹼性溶液不相容。
- 給藥前，請勿將BYFAVO混入其他藥物或溶液中。

3.3 特殊族群用法用量

目前尚無資訊[請參閱特殊族群注意事項(6)]。

4 禁忌

- BYFAVO禁止使用於對dextran 40或含有dextran 40的產品有嚴重過敏反應史的病人[請參閱警語及注意事項(5.3)]。
- 對Remimazolam、其他benzodiazepines或對任何第1.2節所列之賦形劑過敏的病人。
- BYFAVO禁止使用於罹患不穩定之重症肌無力病人之全身麻醉。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 用於監測及復甦之人員及裝備

在BYFAVO第三期臨床試驗中，臨床上觀察到缺氧、心搏過慢及低血壓。鎮靜及恢復期間應持續監測病人的生命跡象。

BYFAVO只能由受過醫療處置鎮靜訓練且未參與醫療處置的人員給藥。

給藥人員必須接受過有關呼吸道阻塞、換氣不足，以及呼吸中止的偵測與處置訓練，包含維持呼吸道通暢、人工換氣及復甦急救。

在給予BYFAVO期間，支持性氧氣、復甦急救藥物及符合年齡與適當尺寸之袋/瓣/罩(bag/valve/mask)輔助換氣設備必須隨時隨地備妥[請參閱用法用量(3.1)]。

在BYFAVO合併使用其他可能抑制心肺功能的藥物(例如鴉片類止痛劑或其他鎮靜安眠藥物)之前，需考量加重心肺功能抑制的可能性[請參閱交互作用(7.1)]。

於鎮靜後的恢復期間提供病人氧氣。

在給予BYFAVO期間，Benzodiazepines的拮抗劑(flumazenil)必須隨時準備妥當[請參閱過量(9)]。

監測

使用BYFAVO於全身麻醉時，應由接受過麻醉訓練之醫師，於具充足監測與呼吸和心血管功



能支援配備之場所使用 Remimazolam。用藥人員必須經過充分訓練，能夠辨識和管理預期的不良反應，包括呼吸和心臟復甦[請參閱用法用量(3.1)]。醫師亦應了解病人通常自臨床試驗使用之BYFAVO和伴隨使用鴉片類藥物作用中恢復的所需時間[請參閱藥理特性(10)]，但這可能依個別病人而異。應密切監測病人，直到醫療人員判斷他們已充分康復。

5.1.2 併用鴉片類止痛劑及其他鎮靜安眠藥物之風險

Benzodiazepines藥物，包含BYFAVO，與鴉片類止痛劑併用可能會導致重度鎮靜、呼吸抑制、昏迷及死亡[請參閱交互作用(7.1)]。

靜脈注射BYFAVO可與中樞神經系統抑制藥物併用來加強鎮靜效果，包含其他Benzodiazepines與propofol。

當併用鴉片類止痛劑及鎮靜安眠藥物時，需調整BYFAVO劑量，以達成期望的臨床反應。

持續地監測鎮靜病人是否有換氣不足、呼吸道阻塞、呼吸中止及血氧飽和度下降的早期徵兆，前述心肺事件更可能發生在患有阻塞性睡眠呼吸中止症(obstructive sleep apnea)的病人、老年人及ASA分級第3級或第4級病人。

使用BYFAVO於全身麻醉時，針對長期使用鴉片類藥物之病人，建議謹慎使用BYFAVO；不應預設此類作用將消退[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。

5.1.3 過敏反應

BYFAVO含有dextran 40可能造成過敏反應，包含皮疹、蕁麻疹、搔癢及過敏性休克。BYFAVO禁止使用於對dextran 40或含有dextran 40的產品有嚴重過敏反應史的病人[請參閱禁忌 (4)，副作用/不良反應(8)]。

5.1.4 新生兒鎮靜

在懷孕後期，使用Benzodiazepines可能會導致新生兒鎮靜(呼吸抑制、精神萎靡、肌肉張力低下)。觀察新生兒的鎮靜症狀並對其進行處置[請參閱特殊族群注意事項(6.1, 6.4)]。

5.1.5 兒童神經毒性

已發表的動物研究顯示，當使用阻斷NMDA受器及/或增強GABA活性的麻醉劑及鎮靜藥物超過3小時，發育中的腦部神經元細胞凋亡增加並導致長期認知缺陷。

仍不清楚上述發現是否具臨床顯著性。依據現有的數據，腦部可能受到這些影響的時間範圍被認為與人類在懷孕第三孕期直到出生前幾個月的藥物暴露有關，但也可能延長至約三歲[請參閱特殊族群注意事項 (6.1, 6.4)，臨床前安全性資料 (10.3)]。

一些已發表的兒童研究指出，在早年反覆或長期暴露麻醉劑之後可能發生類似的缺陷，並且可能導致不良的認知或行為影響。這些研究有實質的侷限性，且並不清楚其觀察到的情形是肇因於給予麻醉/鎮靜藥物或其他因素，例如手術或潛在疾病。

對於需接受無法延遲的手術、其他處置或檢查的兒童，且沒有特定藥物比其他任何藥物更安全時，則使用麻醉及鎮靜藥物對其照護是必要的。關於需要麻醉之非急需處置(elective procedures)，決定處置時間時應衡量該處置之益處及其潛在風險。

5.1.6 心肺不良反應之風險(全身麻醉)

曾有通報發生心肺不良反應，包括呼吸抑制、心搏過慢和低血壓。BYFAVO最快可能於開始給藥後 30秒，導致心率短暫增加(每分鐘10-20下)。心率增加與血壓降低同時發生時，可能混淆心率之QT校正，導致給藥後數分鐘內QTcF小幅延長。

需要特別注意高齡病人(≥65歲)、呼吸和/或心臟功能損傷的病人，或整體健康狀況較差的病人[請參閱用法用量(3.1)]。

5.1.7 併用酒精 / 中樞神經(CNS)抑制劑之風險(全身麻醉)

應避免伴隨使用BYFAVO與酒精/中樞神經系統(CNS)抑制劑。應避免於使用BYFAVO前24小時內飲酒。此類伴隨使用情況可能增加BYFAVO臨床作用，其中可能包括呼吸抑制[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。

5.1.8 長期使用 CNS抑制劑(全身麻醉)

長期使用Benzodiazepines治療(例如治療失眠或焦慮症)的病人，可能對BYFAVO鎮靜/安眠作用產生耐受性，因此，可能需要更高的累積劑量方可達到所需麻醉程度。建議依循第3.1節用法用量調整療程劑量，依據病人反應進行調整，直至達到所需麻醉深度[請參閱警語及注意事項(5.1.1)]。

5.1.9 失憶症(全身麻醉)

BYFAVO可能引起順向失憶症，而完成介入治療計畫出院的門診病人，可能因長期發生失憶症而造成問題。應於病人使用BYFAVO後，評估病人並提供適當建議和支持，方可安排病人出院或離開診間。

5.1.10 肝臟損傷(全身麻醉)

由於嚴重肝臟損傷病人清除率降低，可能對病人造成更顯著的臨床作用且持續時間更長[請參閱藥物動力學特性(11)]。此類病人亦可能更容易發生呼吸抑制[請參閱副作用/不良反應(8)]。

5.1.11 重症肌無力(全身麻醉)

針對重症肌無力病人使用BYFAVO於全身麻醉時應格外謹慎。

5.1.12 譫妄(全身麻醉)

各種針對手術或重症加護深度鎮靜之鎮靜藥物或麻醉藥物的已發表研究中，其術後譫妄和相關神經精神事件發生率據述為 4.0% 至 53.3%。風險因素包括但不限於高齡、既有認知障礙、麻醉或鎮靜的時間和深度、更高劑量的長效benzodiazepine、諸如糖尿病等代謝疾患、電解質失衡、缺氧、高碳酸血症、低血壓和感染。雖然尚不明瞭BYFAVO本身是否導致或促成術後譫妄風險，但仍應使用最低有效劑量。如果發生術後譫妄，除了針對譫妄使用合適的治療，亦應針對任何可解決的危險因子進行適當的治療。由於可能發生事故等潛在風險，因此，病人認知完全恢復之前不應出院。

5.1.13 逆向反應(全身麻醉)

曾通報使用benzodiazepine伴隨發生逆向反應(Paradoxical reactions)，例如精神激越、不自主運動(包括強直 / 陣攣性抽搐和肌肉震顫)、過動、敵對行為、憤怒反應、攻擊性、陣發性興奮和攻擊行為。在老年病人、高劑量和/或快速注射給藥時，更可能發生前述反應。

5.1.14 藥品延長作用(全身麻醉)

某些病人於術後結束使用BYFAVO後，出現BYFAVO延長作用(鎮靜、恢復定向力時間)，老人(> 65 歲)、ASA III-IV 病人以及麻醉最後一小時內使用較高劑量 BYFAVO的病人更常見此類狀況[請參閱副作用/不良反應(8)]。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 濫用



BYFAVO含有remimazolam，為一種Benzodiazepines。Benzodiazepines屬於鎮靜類藥物，具有已知的濫用可能性。藥物濫用是蓄意的、非治療性的使用藥物，以達到心理與生理效果，即便只有使用一次。在一項針對娛樂鎮靜藥物濫用者之濫用可能性研究(n=39)中，使用remimazolam (靜脈注射5, 10 mg)者對於正向主觀測量項目的回應，例如：「藥物喜好」、「整體藥物喜好」、「再次使用藥物」和「良好的藥物效果」，其回應在統計上與使用鎮靜藥物 midazolam (2.5及5 mg)者顯著類似，且顯著大於使用安慰劑者。

5.2.2 依賴性

生理依賴性是一種反覆使用藥物而導致的生理調適發展結果，表現在突然中斷或大量減藥後產生的戒斷徵象與症狀。在一項猴子生理身體依賴性研究中，長期給予remimazolam會產生戒斷症狀，例如：顫抖、肌肉僵硬、不安、動作活動受損及停藥後食量下降。六隻中的一隻猴子發生全身性痙攣及解離(dissociation)。這些行為與Benzodiazepines戒斷一致，顯示remimazolam會產生生理依賴性。

5.3 操作機械能力

Remimazolam 影響駕駛和操作機械能力。在病人接受remimazolam之前，應警告病人在完全康復之前不要駕駛車輛或操作機器。醫師應根據樞紐性試驗的恢復數據決定何時允許病人返家或恢復正常活動 [請參閱臨床試驗資料(12)]。建議於病人出院返家時給予適當的建議和支持。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

曾有通報在懷孕晚期使用Benzodiazepines的母親，生下的新生兒有鎮靜的症狀[請參閱警語及注意事項(5.1.4)，特殊族群注意事項(6.1)]。儘管尚未有懷孕女性使用BYFAVO之影響性資料，但從已發表的懷孕婦女使用其他Benzodiazepines之觀察性研究中，並未建立嚴重出生缺陷、流產、對母體或胎兒不良後果之藥物相關風險[請參閱數據 (6.1)]。

有關動物研究部分，一項懷孕兔子研究於器官形成期間經靜脈給予4倍於人類最大建議劑量(MRHD) 30mg，觀察到胚胎動物體重減少，但沒有畸形或導致胎中動物死亡的證據。尚未完成充分的嚙齒類動物生殖及發育毒理學研究以完整評估BYFAVO的影響。

已發表的懷孕靈長類動物研究顯示，在腦部發育高峰期使用阻斷NMDA受器及/或增強GABA活動的麻醉及鎮靜藥物超過3小時，會增加後代發育中的腦部神經元細胞凋亡。尚未有相當於人類第三孕期之前的懷孕靈長類藥物暴露數據[請參閱數據 (6.1)]。

未知適用族群之重大出生缺陷及流產的估計背景風險，因懷孕均具有出生缺陷、流產或其他不良結果之背景風險。在美國總人口中，臨床認定懷孕之重大出生缺陷及流產的估計背景風險(estimated background risk)分別為2-4%及15-20%。

孕婦使用BYFAVO的數據沒有或數據量有限 (少於 300 個妊娠結果)。

動物研究未指出造成與生殖毒性有關之直接或間接有害影響[請參閱動物數據(6.1)]。作為預防措施，最好避免於懷孕期間使用BYFAVO。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

Benzodiazepines會穿過胎盤，可能對新生兒產生呼吸抑制及鎮靜作用。監測在懷孕與生產期間暴露於benzodiazepine的新生兒是否有鎮靜及呼吸抑制的症狀，並進行相應的處置[請參閱警語及注意事項(5.1.4)]。

數據

人體數據

已發表的孕期中使用Benzodiazepines的觀察性研究並未通報Benzodiazepines與嚴重出生缺陷之間有清楚的相關性。儘管早期研究通報了使用diazepam與chlordiazepoxide會增加先天性畸形的風險，但沒有一致的模式。此外，針對懷孕期間使用Benzodiazepines之較新的病例對照研究及世代研究中，大部分研究以酒精、香菸及其他藥物為暴露干擾項進行校正後，並未證實這些發現。尚未有remimazolam對懷孕的具體影響資料。在第三孕期或生產期間暴露於

Benzodiazepines的新生兒，有被通報出現鎮靜及新生兒戒斷症狀。

動物數據

一項懷孕兔子的研究中，於懷孕第6至20天靜脈給予remimazolam 5 mg/kg (根據AUC，約為人類最大建議劑量MRHD 30 mg/day的四倍)，在有母體毒性(食物攝取減少及體重降低)的情況下，觀察到胎中動物體重減少但沒有畸形或導致胎中動物死亡的證據。

一項於器官形成期間並未檢驗暴露量與MRHD 30 mg/day是否類似的懷孕母鼠研究中，當母鼠自懷孕第6天至第17天接受靜脈推注(bolus) remimazolam達30 mg/kg時(根據給藥區間末期的AUC，約為MRHD的0.3倍)，在有母體毒性的情況下(中劑量組有一例抽搐、高劑量組有一例抽搐)，早期胚胎被吸收(胚胎死亡)的數目有增加但沒有發生畸形的證據。

一項給藥期間並未檢驗暴露量與MRHD 30 mg/day是否類似的出生前後發育研究中，當懷孕母鼠自懷孕第6天至哺乳期第20天接受靜脈推注(bolus) remimazolam達30 mg/kg時(懷孕期結束時小於MRHD的0.3倍)，在有極輕微的母體毒性情況(鎮靜作用)下，對於後代存活或發育沒有不良影響。

自交配前14天直到哺乳期第30天接受靜脈輸注達remimazolam 20mg/kg/day (根據AUC大約為MRHD的19倍)的懷孕兔子所生下的小兔，儘管處於有母體毒性的情況下(鎮靜、抽搐及死亡)，並沒有證據顯示對生理發育、行為評估的功能性觀察量表或生殖能力具不良影響。在本研究中未評估第一代後代的學習及記憶。

一項已發表的靈長類研究中，於懷孕第122天給予24小時ketamine麻醉劑量會增加胎中動物發育中腦部的神經元細胞凋亡。在其他已發表的研究中，於懷孕第120天給予5小時的isoflurane或propofol，其後代發育中腦部的神經元及寡樹突膠細胞會增加凋亡；上述腦部發展的期間與人類第三孕期相符。尚不清楚上述發現的臨床顯著性；然而，幼年動物的研究指出神經細胞凋亡與長期認知缺陷是有關聯的[參見警語及注意事項 (5.1.4)，特殊族群注意事項(6.4)，臨床前安全性資料 (10.3.2)]。

6.2 哺乳

風險摘要

尚未有remimazolam在母乳中、對哺餵母乳的嬰兒或對產乳量的影響數據。Remimazolam存在於動物乳汁中[請參閱數據(6.2)]。當一個藥物存在於動物乳汁中時，它很可能也會存在人體母乳中。有報告指出嬰兒經由哺餵母乳而暴露於Benzodiazepines。應監測嬰兒經由哺餵母乳暴露到BYFAVO是否有鎮靜、呼吸抑制及餵食問題。哺乳期的母親在BYFAVO給藥時及給藥後5小時(大約5個排除半衰期)的期間，應考慮中斷哺餵、擠出並丟棄母乳，以將授乳嬰兒的藥物暴露減到最低。在考量哺餵母乳的發育及健康益處時，應一併考慮母親對BYFAVO的臨床需要，以及來自

BYFAVO或潛在母親疾病對於授乳嬰兒的可能不良效果。

尚未明瞭 remimazolam 與其主要代謝物(CNS7054)是否排入人類乳汁中。目前可取得的動物毒理學數據顯示 remimazolam 和 CNS7054 排入乳汁中[請參閱數據(6.2)]。由於無法排除對新生兒/嬰兒的風險，因此，應避免哺乳期婦女使用 remimazolam。如果需要使用 remimazolam，建議停止哺乳至停止給藥 24 小時後。

數據

兔子於交配前14天直到哺乳期第30天，每天經靜脈輸注給予remimazolam 12.5及20 mg/kg/day，在哺乳期第10天或第11天輸液結束後取得的乳汁檢體中，存在remimazolam及其代謝物CNS7054。於兔子哺乳期第10天或第11天早晨取得的血漿檢體無法檢出 remimazolam。然而，5個檢體中，有2個存在低濃度的代謝物CNS7054。

6.3 有生育能力的女性與男性

尚未有 remimazolam 對人體生育力影響之資料。動物研究中，remimazolam 治療未對交配或生育力造成影響[請參閱臨床前安全性資料(10.3.1)]。

6.4 小兒

尚未建立小兒病人的安全性及療效。尚未有任何針對兒童族群的研究，且成人有效性數據無法外推至兒童族群。

已發表的幼年動物研究顯示，在腦部快速發展或突觸形成期間給予麻醉及鎮靜藥物，例如 BYFAVO，會阻斷NMDA受器或增強GABA活性，而導致發育中腦部廣泛的神經元及寡樹突膠細胞損失，以及突觸形態學和神經生成的改變。根據非臨床物種間的比較，腦部可能受到這些影響的時間範圍被認為與人類在懷孕第三孕期直到出生前幾個月的藥物暴露有關，但也可能延長至約三歲。

在靈長類中，暴露於ketamine劑量可產生輕微麻醉到手術階段(surgical plane)的情形下3小時，並未增加神經元細胞損失；然而，使用isoflurane 5小時或更長時間會增加神經元細胞損失。在嚙齒類動物給予isoflurane及靈長類動物給予ketamine的數據顯示，神經元及寡樹突膠細胞損失，與學習和記憶的長期認知缺陷有關。目前未知前述非臨床研究發現的臨床顯著性，對於需要接受適當麻醉的懷孕女性、新生兒及幼兒，健康照護提供者應衡量適當麻醉的好處及非臨床研究所指出的潛在風險[參見警語及注意事項(5.1.4)，特殊族群注意事項(6.1)，臨床前安全性資料(10.3.2)]。

6.5 老年人

在臨床試驗接受BYFAVO治療的受試者中，有649名受試者<65歲、221名受試者>65歲、171名受試者介於65至74歲、50名受試者>75歲。

在老年受試者與較年輕的受試者之間並未觀察到安全性或有效性的總體差異，且其他已通報的臨床經驗也未指出老年及較年輕病人有反應差異。一些數據顯示在一些年長者的敏感性可能較高(失去意識較快發生，以及較長時間的鎮靜)。

慢慢地給予BYFAVO補充劑量，以達到處置所需要的鎮靜深度，並監測所有病人是否有心肺併發症。

6.6 肝功能不全

對於患有嚴重肝臟損傷的病人，應小心地調整BYFAVO劑量至產生效果。依據病人整體狀況，可能需要較低頻次的補充劑量，以達到處置所需的鎮靜深度。應監測所有病人鎮靜相關的心肺併發症[請參閱藥物動力學特性 (11)]。

6.7 腎功能不全

對於不同程度的腎功能不全病人(包括腎小球濾過率 [GFR] <15 mL/min 者)，無須調整BYFAVO劑

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

7.1 鴉片類鎮痛劑及其他鎮靜催眠藥

靜脈注射BYFAVO的鎮靜效果可透過併用中樞神經系統(CNS)抑制藥物來加強，包含鴉片類止痛劑、其他benzodiazepines與propofol。

在鎮靜及恢復期間應持續監測生命跡象。當併用鴉片類止痛劑及鎮靜安眠藥物時，需慢慢調整BYFAVO劑量至臨床所需之反應程度[請參閱警語及注意事項(5.1.2)]。

併用鴉片類藥物和 CNS 抑制劑增強鎮靜作用

Remimazolam 與鴉片類藥物和 CNS 抑制劑(包括酒精)共同給藥時，可能增強鎮靜作用和導致心肺抑制。例如，鴉片類衍生物(止痛藥、鎮咳藥或替代療法)、抗精神性藥物、其他

benzodiazepine(抗焦慮藥或安眠藥)、barbiturate、propofol、ketamine、etomidate、鎮靜類抗抑鬱劑、非新一代 H1 抗組織胺和中樞抑制降血壓藥。

伴隨使用 benzodiazepine 與鴉片類藥物可能導致重度鎮靜和呼吸抑制。

酒精可能大幅增強 remimazolam 鎮靜作用，因此應避免於使用 remimazolam 前 24 小時內飲酒[請參閱警語及注意事項(5.1.7)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 成人醫療處置時鎮靜用

由於臨床試驗是在許多不同狀況下進行，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與在另一種藥物的臨床試驗中所觀察到者直接進行比較，也可能無法反映實際臨床中所觀察到的發生率。

於三項前瞻性、隨機、雙盲、多中心的平行對照臨床試驗評估BYFAVO的安全性，共有630名病人進行結腸鏡檢查(兩項試驗)或支氣管鏡檢查(一項試驗)。結腸鏡試驗1及支氣管鏡試驗針對美國麻醉醫學會(ASA)分級為第一級至第三級病人進行評估，而結腸鏡試驗2針對ASA分級為第三級與第四級病人進行評估。

三項試驗皆評估BYFAVO與使用救援藥物midazolam的安慰劑組，以及一個開放式組別midazolam的安全性。病人被給予BYFAVO總劑量範圍為5至30mg。在這些試驗中，給予BYFAVO後最常見的不良反應(發生率大於10%)為低血壓、高血壓、舒張壓過高、收縮壓過高、缺氧及舒張壓過低。有兩名發生不良反應的病人因此停用研究藥物。在支氣管鏡試驗中，BYFAVO組別的一名病人因為心搏過慢、高血壓、低血壓、缺氧及呼吸速率增加而停用。在結腸鏡試驗2中，開放式組別midazolam的一名病人因為呼吸性酸中毒而中斷研究。在試驗期間無死亡通報。

表4至表6提供三項BYFAVO第3期試驗中常見的不良反應摘要。

表 4. 結腸鏡試驗1常見的不良反應(發生率>2%)，ASA分級為第一級至第三級

不良反應	BYFAVO N = 296 人數 (%)	安慰劑 (救援藥物Midazolam [†]) N = 60 人數 (%)	Midazolam N = 102 人數 (%)
低血壓 [§]	115 (39%)	25 (42%)	63 (62%)
高血壓 [†]	59 (20%)	17 (28%)	18 (18%)
心搏過慢	33 (11%)	7 (12%)	16 (16%)
舒張壓過高 [†]	29 (10%)	6 (10%)	9 (9%)
心搏過速	23 (8%)	7 (12%)	13 (13%)
舒張壓過低 [§]	23 (8%)	4 (7%)	9 (9%)
收縮壓過高 [†]	16 (5%)	5 (8%)	6 (6%)

[†]57/60 (95%)的病人接受midazolam救援藥物治療。

[§]低血壓定義為收縮壓降至 ≤ 80 mmHg或舒張壓 ≤ 40 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓低於基準值20%，或需要醫療介入。

[†]高血壓定義為收縮壓增至 ≥ 180 mmHg或舒張壓 ≥ 100 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓高於基準值20%，或需要醫療介入。

表 5. 支氣管鏡試驗常見的不良反應(發生率>2%)

不良反應	BYFAVO N = 303 人數 (%)	安慰劑 (救援藥物Midazolam [†]) N = 59 人數 (%)	Midazolam N = 69 人數 (%)
低血壓 [§]	99 (33%)	28 (47%)	23 (33%)
高血壓 [†]	85 (28%)	9 (15%)	19 (28%)
舒張壓過高 [†]	77 (25%)	15 (25%)	16 (23%)
收縮壓過高 [†]	67 (22%)	13 (22%)	17 (25%)
缺氧	66 (22%)	12 (20%)	13 (19%)
呼吸速率增加	43 (14%)	6 (10%)	10 (14%)
舒張壓過低 [§]	41 (14%)	17 (29%)	16 (23%)
噁心	12 (4%)	2 (3%)	2 (3%)
心搏過慢	11 (4%)	4 (7%)	4 (6%)



發熱	11 (4%)	1 (2%)	1 (1%)
頭痛	8 (3%)	0 (0%)	3 (4%)

[‡]57/59(97%)的病人接受了midazolam救援藥物治療。

[§]低血壓定義為收縮壓降至 ≤ 80 mmHg或舒張壓 ≤ 40 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓低於基準值20%，或需要醫療介入。

[†]高血壓定義為收縮壓增至 ≥ 180 mmHg或舒張壓 ≥ 100 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓高於基準值20%，或需要醫療介入。

表 6.結腸鏡試驗2中常見的不良反應(發生率 $>2\%$)，ASA分級為第三級與第四級

不良反應	BYFAVO N = 31 人數 (%)	安慰劑 (救援用藥Midazolam [‡]) N = 16 人數 (%)	Midazolam N = 30 人數 (%)
低血壓 [§]	18 (58%)	11 (69%)	17 (57%)
高血壓 [†]	13 (42%)	6 (38%)	13 (43%)
呼吸性酸中毒	6 (19%)	2 (13%)	8 (27%)
舒張壓過高 [†]	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
收縮壓過高 [†]	2 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
心搏過慢	1 (3%)	1 (6%)	4 (13%)
呼吸速率減少	1 (3%)	1 (6%)	2 (7%)
舒張壓過低 [§]	1 (3%)	1 (6%)	0 (0%)
血壓舒張壓上升	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
血壓上升	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
血壓收縮壓上升	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
上呼吸道感染	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)

[‡]16/16(100%)的病人接受了midazolam救援藥物治療。

[§]低血壓定義為收縮壓降至 ≤ 80 mmHg或舒張壓 ≤ 40 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓低於基準值20%，或需要醫療介入。

[†]高血壓定義為收縮壓增至 ≥ 180 mmHg或舒張壓 ≥ 100 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓高於基準值20%，或需要醫療介入。

以併用fentanyl累積劑量(<100 mcg、 $100-150$ mcg、 >150 mcg)分析結腸鏡試驗1及支氣管鏡試驗的不良反應數據，隨著fentanyl劑量的增加，有些不良反應也跟著增加，例如低血壓、高血壓、心搏過慢、缺氧及呼吸速率上升(請見表 7及表 8)。在結腸鏡試驗2中，由於各fentanyl累積劑量之病人數太少而無法進行此分層分析。



表7：依Fentanyl累積劑量分組結腸鏡試驗1之常見不良反應*

	BYFAVO			安慰劑 (救援用藥Midazolam [‡])			Midazolam		
Fentanyl劑量(mcg)	<100	100-150	>150	<100	100-150	>150	<100	100-150	>150
	N = 148	N = 146	N = 2	N = 9	N = 43	N = 8	N = 31	N = 62	N = 9
不良反應	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)
低血壓 [§]	49 (33%)	64 (44%)	2 (100%)	5 (56%)	17 (40%)	3 (38%)	18 (58%)	36 (58%)	9 (100%)
高血壓 [†]	24 (16%)	35 (24%)	0 (0%)	1 (11%)	14 (33%)	2 (25%)	3 (10%)	12 (19%)	3 (33%)
心搏過慢	12 (8%)	20 (14%)	1 (50%)	0 (0%)	5 (12%)	2 (25%)	1 (3%)	13 (21%)	2 (22%)
舒張壓過高 [†]	9 (6%)	20 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)	3 (38%)	2 (6%)	7 (11%)	0 (0%)
心搏過速	10 (7%)	12 (8%)	1 (50%)	0 (0%)	6 (14%)	1 (13%)	2 (6%)	8 (13%)	3 (33%)
舒張壓過低 [§]	10 (7%)	13 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)	1 (13%)	3 (10%)	4 (6%)	2 (22%)
收縮壓過高 [†]	5 (3%)	11 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (7%)	2 (25%)	4 (13%)	2 (3%)	0 (0%)

*病人發生率>2%。

[‡]57/60 (95%)的病人接受midazolam救援藥物治療。[§]低血壓定義為收縮壓降至≤80 mmHg或舒張壓≤40 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓低於基準值20%，或需要醫療介入。[†]高血壓定義為收縮壓增至≥180 mmHg或舒張壓≥100 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓高於基準值20%，或需要醫療介入。

表8：依Fentanyl累積劑量分組支氣管鏡試驗之常見不良反應*

	BYFAVO	安慰劑 (救援用藥Midazolam [‡])	Midazolam
--	--------	--------------------------------------	-----------



Fentanyl劑量(mcg)	<100	100-150	>150	<100	100-150	>150	<100	100-150	>150
	N = 2 15	N = 6 3	N = 2 5	N = 2 6	N = 1 8	N = 1 5	N = 2 9	N = 2 7	N = 1 3
不良反應	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)	人數 (%)
低血壓 [§]	52 (24%)	32 (51%)	16 (64%)	7 (27%)	9 (50%)	12 (80%)	7 (24%)	7 (26%)	9 (69%)
高血壓 [†]	43 (20%)	25 (40%)	18 (72%)	2 (8%)	2 (11%)	5 (33%)	3 (10%)	8 (30%)	8 (62%)
舒張壓過高 [†]	65 (30%)	12 (19%)	0 (0%)	11 (42%)	3 (17%)	1 (7%)	10 (34%)	6 (22%)	0 (0%)
收縮壓過高 [†]	55 (26%)	11 (17%)	1 (4%)	10 (38%)	3 (17%)	0 (0%)	9 (31%)	6 (22%)	2 (15%)
缺氧	35 (16%)	22 (35%)	9 (36%)	6 (23%)	2 (11%)	4 (27%)	2 (7%)	5 (19%)	6 (46%)
呼吸率增加	22 (10%)	12 (19%)	9 (36%)	1 (4%)	2 (11%)	3 (20%)	2 (7%)	5 (19%)	3 (23%)
舒張壓過低 [§]	28 (13%)	13 (21%)	0 (0%)	8 (31%)	7 (39%)	2 (13%)	7 (24%)	6 (22%)	3 (23%)
噁心	9 (4%)	1 (2%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)
心搏過慢	3 (1%)	4 (6%)	4 (16%)	2 (8%)	1 (6%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (7%)	2 (15%)
發熱	7 (3%)	2 (3%)	2 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
頭痛	5 (2%)	2 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (11%)	0 (0%)

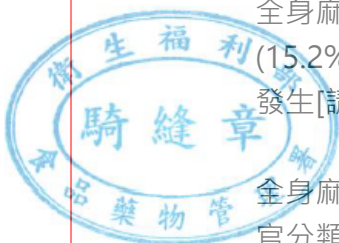
*病人發生率>2%。

[†]57/59(97%)的病人接受midazolam救援藥物治療。

[§]低血壓定義為收縮壓降至≤80 mmHg或舒張壓≤40 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓低於基準值20%，或需要醫療介入。

[†]高血壓定義為收縮壓增至≥180 mmHg或舒張壓≥100 mmHg；抑或收縮壓或舒張壓高於基準值20%，或需要醫療介入。

8.2.2 成人全身麻醉誘導與維持



全身麻醉病人靜脈注射BYFAVO最常見之不良反應為低血壓(51.0%)、噁心(22.1%)、嘔吐(15.2%)和心搏過慢(12.8%)。臨床實務中，必需採取安全預防措施管理低血壓和心搏過慢之發生[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

全身麻醉對照臨床試驗觀察到之靜脈注射BYFAVO相關不良反應，根據MedDRA身體系統器官分類及頻率如表 9所列。每個分類內不良反應呈現順序依嚴重程度遞減。頻率定義為：頻率定義為：極常見 ($\geq 1/10$)、常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、少見 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$) 和極罕見 ($< 1/10,000$)；以及未知(無法藉由可用數據評估)。

表 9. 全身麻醉不良反應列表

免疫系統異常 未知	過敏反應
精神異常 常見	精神激越(Agitation)
神經系統異常 常見	頭痛、頭暈
心臟異常 極常見	心搏過慢 ^{1*}
血管異常 極常見	低血壓 ^{2*}
呼吸、胸腔和縱膈腔異常 常見 少見	呼吸抑制 ^{3*} 打嗝
腸胃道異常 極常見 極常見 少見	噁心 嘔吐 舌下垂(Glossoptosis)
全身性異常與注射部位症狀 常見 常見 少見	發冷 藥物作用延長 ^{4*} 低體溫症

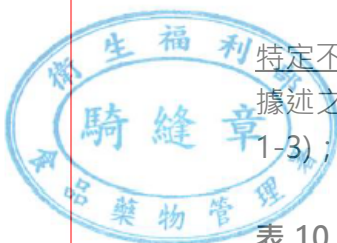
¹ 確認發生下述事件時即為心搏過慢：心搏過慢、竇性心搏過慢，以及心率降低。

² 確認發生下述事件時即為低血壓：低血壓、手術性低血壓、術後低血壓、血壓降低、平均動脈壓降低、姿勢性低血壓和姿勢性耐受不全。

³ 確認發生下述事件時即為呼吸抑制：缺氧、呼吸速率降低、呼吸困難、血氧飽和度降低、淺呼吸、呼吸抑制，和呼吸異常。

⁴ 確認發生下述事件時即為藥物作用延長：延遲自麻醉狀態恢復、嗜睡，和治療產品作用延長。

*見「特定不良反應說明」



特定不良反應說明

據述之低血壓、呼吸抑制和心搏過慢等不良反應代表包含一組事件之醫學概念(參見表 9 之註 1-3)；表 10 依照嚴重程度，列出至少發生於 1% 使用 BYFAVO 病人之不良反應的發生率：

表 10. 全身麻醉特定不良反應

不良反應 通報事件術語	輕度	中度	嚴重
心搏過慢			
心搏過慢	6.1%	3.7%	0.3%
心率降低	1.2%	0.6%	0%
低血壓			
血壓降低	18.0%	2.1%	0%
低血壓	14.8%	9.7%	0.6%
平均動脈壓降低	3%	0.1%	0%
姿勢性低血壓	2.5%	0.6%	0%
呼吸抑制			
血氧飽和度降低	3.7%	0.7%	0.3%
缺氧	3%	0.3%	0%

其他特殊族群

老人和/或ASA分級第三、四等級(ASA-PS III-IV)病人

心肺事件：

於全身麻醉控制試驗中，≥ 65 歲病人發生低血壓(64.2% 對 35.4%)、呼吸抑制(11.6% 對 5.8%)和心搏過慢(19.0% 對 4.5%)事件之頻率高於未滿 65 歲病人。ASA-PS III-IV 病人發生低血壓(70.2% 對 32.6%)、呼吸抑制(15.7% 對 2.4%)和心搏過慢(18.1% 對 6.9%)之頻率亦高於 ASA-PS I-II 病人[請參閱用法用量(3.1.2)、警語及注意事項(5.1)]。

延長鎮靜：

全身麻醉對照試驗中，≥65 歲病人發生藥物作用延長事件之頻率高於未滿 65 歲病人(11.0% 對 2.3%)。ASA-PS III-IV 病人發生藥物作用延長之頻率高於 ASA-PS I-II 病人(12.7% 對 1.2%)[請參閱警語及注意事項(5.1)]。

肝功能不全病人

8 名中度肝功能不全參與者中有 2 名參與者發生呼吸抑制(缺氧/血氧飽和度降低)，且 3 名重度肝功能不全參與者中有 1 名參與者被納入一項專門評估 remimazolam 肝臟損傷的臨床試

驗[請參閱用法用量(3.1)]。

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

9 過量

臨床表現

藥物過量可能會導致中樞神經系統抑制，伴隨嗜睡、混亂(confusion)及精神萎靡，可能發展為共濟失調(ataxia)、呼吸抑制及低血壓。

藥物過量處理

Flumazenil為一種Benzodiazepine拮抗劑，用於反轉benzodiazepines的鎮靜效果，且可用於已知或疑似BYFAVO過量的情況。在給予flumazenil之前，採取必要措施以確保氣道暢通，並確保適當的換氣與供氧設備及靜脈通路。Flumazenil使用於適當處理benzodiazepines過量的輔助藥物，並非替代藥物。Flumazenil僅能反轉benzodiazepines引起的效果，而不會反轉其他藥物的效果，例如鴉片類止痛劑。使用前請參閱完整的flumazenil仿單，包含禁忌症、警語及注意事項。

使用flumazenil的病人須監測再鎮靜(re-sedation)、呼吸抑制及其他殘留的benzodiazepines效應。

在臨床試驗中給予flumazenil後，並未觀察到BYFAVO的再鎮靜作用。

然而，由於flumazenil之排除半衰期大約與remimazolam相同，因此，使用flumazenil後再次進行鎮靜的風險較低。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

BYFAVO為一種苯二氮平類藥物(benzodiazepine)。BYFAVO與腦中benzodiazepine結合位(γ -氨基丁酸A型[GABA_A]受體)結合，而其羧酸代謝物(CNS7054)對受體的親和力低了300倍。如同其他benzodiazepines，BYFAVO對於GABA_A受體亞型並未有清楚的選擇性。

10.2 藥效藥理特性

BYFAVO之主要藥效作用為鎮靜和安眠。針對健康年輕人單次推注劑量0.05至0.075

mg/kg，於給藥後1至2分鐘開始觀察到鎮靜作用。血漿濃度約達0.2 μ g/mL後，誘導輕度至中度鎮靜。使用劑量0.1 mg/kg(高齡者)或0.2 mg/kg(健康年輕人)，於血漿濃度約達 0.65 μ g/mL時出現意識喪失。

維持麻醉期間共同使用 remifentanil 時，remimazolam 血漿濃度通常於 1 μ g/mL 以內。

BYFAVO使用劑量為 0.075 mg/kg 時，完全恢復至清醒的時間為 10 分鐘。

BYFAVO 可能於給藥後引起順向失憶症，導致病人忘記手術期間發生的事件。

醫療處置鎮靜劑量發現試驗(dose-finding study)確定建議起始劑量為靜脈注射5 mg，隨後加上2.5 mg補充劑量。鎮靜高峰時間中位數在第3期臨床試驗為3至3.5分鐘，其定義為給予起始劑量後，清醒/鎮靜評分指數(Modified Observer's Assessment of

Alertness/Sedation，MOAA/S)評為最低分的時刻；而完全清醒時間中位數為給予最後一劑BYFAVO的11至14分鐘後，其定義為連續三個MOAA/S評估為五分情況下，第一個評估為5分的時刻。

心臟電生理學

在一項全面的QT研究中，57名健康受試者靜脈推注(IV push) BYFAVO 10 mg或20 mg、靜脈

投予midazolam(2.5或7.5 mg)或安慰劑，或口服一粒moxifloxacin 400 mg錠劑。在接受BYFAVO 10 mg、BYFAVO 20 mg、midazolam 2.5 mg或7.5 mg治療後，以安慰劑組校正的最大平均QTc相對基準值變化量(雙尾90%信賴區間上界)分別為6.7 (9.5)毫秒、10.7 (13.4)毫秒、4.5 (7.3)毫秒及8.1 (10.8)毫秒。

BYFAVO治療與心跳速率增加有關。在給予BYFAVO 10 mg及20 mg後，經安慰劑組校正的最大平均心跳率相對基準值變化量(雙尾90%信賴區間上界)分別為12.3 (14.2) bpm及15.2 (17.1)bpm。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力受損

致癌性

尚未有長期動物實驗對remimazolam進行致癌性評估。

致突變性

Remimazolam於體外細菌逆向變異試驗(Ames test)、體內大鼠微核試驗、小鼠淋巴細胞、體內大鼠骨髓微核試驗或彗星試驗(comet assay)評估時，並不具有致突變性或致染色體斷裂性。

生育力受損

在一項未檢驗藥物暴露是否與MRHD 30 mg/day類似的大鼠研究中，當公鼠與母鼠於交配前分別接受28天及14天的靜脈推注(bolus) remimazolam達30 mg/kg治療時(依據AUC約為MRHD的0.03倍)，對於公鼠及母鼠的生殖能力沒有不良影響。

當雌兔於交配前第14天起經靜脈輸注(達4小時/日)給予remimazolam達20 mg/kg/day治療時(依據AUC約為MRHD 30 mg/day的17倍)，對雌兔的生殖能力沒有影響。

在一項重複劑量毒性試驗中，當雄性迷你豬接受28天的靜脈輸注(6小時) remimazolam達120 mg/kg/day(依據AUC約為MRHD的400倍)，並接續14天的復原期時，對於睪丸及副睪組織學或精子細胞計數、精子活動力與精子形態學沒有不良影響。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學

已發表的動物研究顯示在腦部快速發展或突觸形成期間，使用麻醉藥物會導致發育中腦部廣泛的神經元及寡樹突膠細胞損失，以及突觸形態學和神經生成的改變。根據非臨床物種間的比較，腦部可能受到這些影響的時間範圍被認為與人類在懷孕第三孕期直到出生前幾個月的藥物暴露有關，但也可能延長至約三歲。

在靈長類中，暴露於可產生輕微麻醉到手術階段(surgical plane)情形的麻醉藥物劑量3小時並未增加神經元細胞損失；然而，給藥5小時或更長時間會增加神經元細胞損失。啮齒類動物及靈長類動物數據皆顯示，神經元及寡樹突膠細胞損失與學習和記憶中不易察覺但延長的認知缺陷有關。目前未知前述非臨床研究發現的臨床顯著性，對於需要接受處置的新生兒與幼兒，健康照護提供者應衡量適當麻醉的好處及非臨床研究所指出的潛在風險[參見警語及注意事項(5.1.4)，特殊族群注意事項(6.1，6.4)]。

11 藥物動力學特性

- BYFAVO的血漿末端排除半衰期介於37至53分鐘之間。
- 平均分佈半衰期($t_{1/2\alpha}$)介於0.5至2 分鐘之間。
- 半衰期($t_{1/2}$)會隨著肝臟損傷的嚴重程度增加而延長，嚴重肝臟損傷的病人需要仔細調整劑量。
- 清除率(54至75L/h)與體重不相關。
- 在健康受試者及接受結腸鏡檢的病人中，分別有至少80%、50%至60%的劑量以無活性的代謝

物經由尿液排出。

吸收

BYFAVO透過靜脈給藥，當靜脈給予BYFAVO 0.01至0.5 mg/kg時，整體最大血漿濃度(C_{max})為189至6,960 ng/mL，而整體濃度對時間曲線下面積在時間自0至無限大時($AUC_{0-\infty}$)為12.1至452 ng·h/mL。BYFAVO累積劑量與BYFAVO總暴露量($AUC_{0-\infty}$)呈現近似於劑量呈比例之關係。代謝物 C_{max} 於給藥後約20-30分鐘達到。代謝物 $AUC_{0-\infty}$ 為231至7,090 ng·h/mL。

分佈

BYFAVO分布體積(V_z)為0.76至0.98L/kg。BYFAVO血漿蛋白結合率為>91%，主要為人體血清白蛋白。

排除

BYFAVO血漿末端排除半衰期為37至53分鐘，且平均分佈半衰期($t_{1/2\alpha}$)介於0.5至2分鐘之間。Remimazolam的平均消除半衰期($t_{1/2\beta}$)介於7至11分鐘。輸注4小時後之模擬時量半衰期(simulated context sensitive half-time)為 6.6 ± 2.4 分鐘。清除率高(68 ± 12 L/h)且與體重無關。

代謝

BYFAVO主要代謝途徑先轉化成初級的無活性代謝物CNS7054，再進行羥基化及葡萄糖醛酸化。代謝物CNS7054之轉化由組織催化水解羧酯酶(carboxylesterases，主要為第1A型)負責調節，而細胞色素P450酵素(Cytochrome P450)不負責代謝。代謝物 $t_{1/2}$ 為2.4至3.8小時。

排泄

在接受結腸鏡檢的病人中，約0.003%的BYFAVO以原型藥物經尿液排泄，50%至60%以代謝物CNS7054的形式經尿液排泄。

線性

Remimazolam劑量對比 remimazolam 最大血漿濃度(C_{max})和總暴露($AUC_{0-\infty}$)指出，劑量範圍為0.01-0.5 mg/kg 的受試者中，存在劑量比例關係。

特定族群

兒科病人

未曾有兒科病人接受BYFAVO治療。

腎臟損傷病人

在患有輕度至末期腎臟疾病且不需要洗腎的病人中，BYFAVO的藥物動力學沒有改變。在一項腎臟損傷研究中，各種腎功能程度(從正常至嚴重損傷)病人之BYFAVO藥物動力學參數(例如： AUC 及 C_{max})並沒有統計上差異。隨著腎臟損傷程度的增加，觀察到無活性代謝物CNS7054的暴露量也增加。

肝臟損傷病人

在一項第一期開放式、單一劑量試驗中，肝臟損傷的受試者(8名具有中度肝臟損傷及3名具有重度肝臟損傷)，以及9名配對的健康受試者，分別在1分鐘期間靜脈推注(bolus) BYFAVO 0.1mg/kg以評估BYFAVO的藥物動力學及安全性。

相較於健康受試者，肝臟損傷受試者之BYFAVO整體 C_{max} 低於健康者10%至20%。隨著肝臟傷程度的增加，BYFAVO有較大的 V_z (中度損傷者增加33%，重度損傷者增加41%)，較大的 V_{ss} (中度損傷者增加50%，重度損傷者增加115%)，以及 $t_{1/2}$ 延長(健康受試者為42分鐘，中度損傷者為60分鐘，重度損傷者為105分鐘)。相較於健康受試者，肝臟損傷受試者的鎮靜持續時間及恢復時間較長。有關平均失去意識時間與恢復時間，中度肝臟損傷組受試者分別為3.2及12.1分鐘，重度肝臟損傷受試者分別為2.0及16.7分鐘，而健康對照組受試者分別為1.6及8.0分鐘。

對於嚴重肝臟損傷的病人，應小心地調整BYFAVO劑量至產生效果。依據病人的整體狀況，可能較低的劑量補充頻率即可達到所需的鎮靜程度。所有病人應監測與鎮靜相關的心肺併發症。

其他特定族群

年齡、性別、種族及體重對於BYFAVO藥物動力學不具臨床上相關的影響。

藥物交互作用

BYFAVO及其代謝物CNS7054不會抑制CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6或3A4。對於CYP1A2、2B6及3A4沒有誘導效果。BYFAVO並非人類藥物運輸蛋白(OATP1B1、OATP1B3、BCRP)的受質。

未觀察到BYFAVO或CNS7054抑制人類藥物運輸蛋白(OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、BCRP)。Remifentanyl不影響人體肝臟S9酵素水解BYFAVO，因而降低了競爭肝羧酯酶(liver carboxylesterases)代謝產生交互作用的可能性。

上述結果顯示BYFAVO在藥物動力學的交互作用可能性非常低。

12 臨床試驗資料

12.1 成人醫療處置時鎮靜臨床試驗

於三個隨機、雙盲、多中心第3期臨床試驗，針對969名接受處置鎮靜的受試者進行BYFAVO、食鹽水安慰劑加上救援藥物midazolam治療及一個開放式midazolam治療之間的安全性及功效比較。

12.1.1 結腸鏡檢查試驗1 (NCT 02290873)

此第三期臨床試驗包含461名接受結腸鏡檢查的ASA第一級至第三級病人，靜脈注射一劑BYFAVO，起始劑量為5 mg (2 ml)，隨後給予補充劑量(top-up doses) 2.5 mg (1 ml)；或靜脈注射一劑安慰劑，起始劑量為2 ml，隨後給予補充劑量1 ml。根據研究者的審慎評估，兩組皆可給予midazolam作為救援藥物。在給予第一劑研究藥物前，立即靜脈給予fentanyl作為治療前止痛藥物，其起始劑量為50至75 mcg(或對ASA第三級病人減少劑量)。每5至10分鐘加上fentanyl補充劑量25 mcg是被允許的，直到止痛效果足夠或已給予最大劑量200 mcg。在鏡檢程序開始之前給予補充氧氣，並維持在1至5 L/分鐘的速率，直到病人鏡檢程序結束後完全清醒。當鎮靜程度達到定義的MOAA/S分數≤3時，開始進行結腸鏡檢查。BYFAVO與安慰劑比較的主要療效終點為結腸鏡檢查成功率，其定義為下列條件的組合：

- 完成結腸鏡檢查程序，且
- 毋須使用救援鎮靜藥物，且
- 在任何15分鐘的區間內，不需要使用研究藥物超過5劑。

試驗中65歲以上病人有63名(13.8%)，218名病人(47.6%)為男性。339(74.0%)名白人、80 (17.5%)名黑人或非裔美國人、31(6.8%)名亞洲人，73(15.9%)名為西班牙裔或拉丁裔。有15名病人為ASA第一級、254名為ASA第二級及162名為ASA第三級。如同表 11中所示，BYFAVO組的結腸鏡檢查鎮靜成功率在統計上顯著高於安慰劑組。

表 11. 結腸鏡檢查鎮靜成功率—結腸鏡檢查試驗1

組別	鎮靜成功率 n/N (%)
Remimazolam	272/298 (91.3%)
安慰劑	1/60 (1.7%)

n/N = 成功數/組內受試者數。



結腸鏡檢查鎮靜失敗的原因請見表 12。

表 12. 鎮靜失敗的原因–結腸鏡檢查試驗1

原因	Remimazolam N = 298 人數 (%)	安慰劑 N = 60 人數 (%)
使用救援鎮靜藥物	10 (3.4%)	57 (95%)
預設時間區間內給藥次數過多	18 (6.0%)	44 (73.3%)
鏡檢程序未完成	7 (2.3%)	1 (1.7%)

表 13呈現研究藥物補充劑量次數，以及研究藥物、fentanyl及救援藥物總使用劑量。

表 13. 補充劑量次數與研究藥物、fentanyl及救援藥物總劑量–結腸鏡檢查試驗1

	研究藥物補充 劑量次數 (平均值±標準 差)	研究藥物總劑 量(mg) (平均值±標準 差)	Fentanyl總劑 量(mcg) (平均值±標準 差)	救援藥物Midazolam 總劑量(mg) (平均值±標準差)
Remimazolam	2.2 ± 1.6	10.5 ± 4.0	88.9 ± 21.7	0.3 ± 2.1
安慰劑	5.1 ± 0.5	0	121.3 ± 34.4	6.8 ± 4.2

表 14摘要呈現結腸鏡檢查開始時間、檢查持續時間、完全清醒時間及準備離院時間。

表 14. 結腸鏡檢查試驗1 Remimazolam組–檢查開始時間、檢查持續時間、完全清醒時間及準備離院時間。

檢查開始時間(分鐘)[†]	
中位數 (95%信賴區間)	4.0 (4.0, 4.0)
最小值，最大值	0, 26
檢查持續時間(分鐘)[†]	
中位數 (95%信賴區間)	12.0 (11.0, 13.0)
最小值，最大值	3, 33
檢查持續超過30分鐘的人數(比例)	1/291 (0.3%)
檢查結束後至完全清醒的時間(分鐘)[†]	
中位數 (95%信賴區間)	6.0 (5.0, 7.0)
最小值，最大值	0, 44
檢查結束後至離院的時間(分鐘)[†]	



中位數 (95%信賴區間)	44.0 (42.0, 46.0)
最小值・最大值	3, 79

†排除無法開始檢查的病人。

‡排除未成功完成檢查的病人。

表 15. 結腸鏡檢查試驗1 - 醫療處置時間小於30分鐘、超過30分鐘之鎮靜成功率 (intent-to-treat set)。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安慰劑 (救援藥物Midazolam)
醫療處置時間小於30分鐘			
組內受試者人數	297	100	58
鎮靜成功率 [成功人數 (%)]	272 (91.6%)	26 (26.0%)	1 (1.7%)
醫療處置時間超過30分鐘			
組內受試者人數	1	3	2
鎮靜成功率 [成功人數 (%)]	0	0	0

意向治療分析集(intent-to-treat analysis set)包括所有被隨機分組的病人。

表 16. 結腸鏡檢查試驗1 - 醫療處置時間超過30分鐘、小於30分鐘之試驗結果: 給予最後一劑至完全清醒的時間(分鐘) (intent-to-treat set)。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安慰劑 (救援藥物Midazolam)
醫療處置時間小於30分鐘			
參予分析之病人數	284	97	57
中位數 (95%信賴區間); 分鐘	13.0 (13.0, 14.0)	23.0 (21.0, 26.0)	29.0 (24.0, 33.0)
最小值・最大值	3, 51	5, 68	9, 81
醫療處置時間超過30分鐘			
參予分析之病人數	1	3	2
中位數 (95%信賴區間); 分鐘	6.0 (N/A)	27.0 (25.0, 28.0)	22.5 (21.0, 24.0)
最小值・最大值	6, 6	25, 28	21, 24

意向治療分析集(intent-to-treat analysis set)包括所有被隨機分組的病人。

12.1.2 支氣管鏡檢查試驗 (NCT 02296892)



此第三期臨床試驗包含431名接受支氣管鏡檢查的ASA第一級至第三級病人，靜脈注射一劑BYFAVO，起始劑量為5 mg (2 ml)，隨後給予補充劑量(top-up doses) 2.5 mg (1 ml)；或靜脈注射一劑安慰劑，起始劑量為2 ml，隨後給予補充劑量1 ml。根據研究者的審慎評估兩組皆可給予midazolam作為救援藥物。在給予第一劑研究藥物前，立即靜脈給予fentanyl作為治療前止痛藥物，其起始劑量為25至50 mcg(或對ASA第三級病人減少劑量)。每5至10分鐘加上fentanyl補充劑量25 mcg直到止痛效果足夠是被允許的。Fentanyl的最大建議劑量為200 mcg。在鏡檢程序開始之前給予補充氧氣，並維持在1至15 L/分鐘的速率，直到病人在鏡檢程序結束後完全清醒。當鎮靜程度達到定義之MOAA/S分數≤3時，開始進行支氣管鏡檢查。BYFAVO與安慰劑比較的主要療效終點為支氣管鏡檢查成功率，其定義為下列條件的組合：

- 完成支氣管鏡檢查程序，且
- 毋須使用救援鎮靜用藥，且
- 在任何15分鐘的區間內，不需要使用研究藥物超過5劑。

試驗中65歲以上病人有209名(48.5%)，198名病人(45.9%)為男性。358(83.1%)名白人、62(14.4%)名黑人或非裔美國人、5(1.2%)名亞洲人，8(1.9%)名為西班牙裔或拉丁裔。有15名病人為ASA第一級、254名為ASA第二級及162名為ASA第三級。如同表17中所示，BYFAVO組的支氣管鏡檢查鎮靜成功率在統計上顯著高於安慰劑組。

表 17. 支氣管鏡成功率

組別	總成功率 n/N (%)
Remimazolam	250/310 (80.6%)
安慰劑	3/63 (4.8%)

n/N = 成功數/組內受試者數。

支氣管鏡檢查鎮靜失敗的原因請見表18。

表 18. 鎮靜失敗的原因-支氣管鏡檢查研究

原因	Remimazolam N = 310 人數 (%)	安慰劑 N = 63 人數 (%)
使用救援鎮靜藥物	49 (15.8%)	57 (90.5%)
預設時間區間內給藥次數過多	14 (4.5%)	10 (15.9%)
鏡檢程序未完成	9 (2.9%)	3 (4.8%)

表19呈現研究藥物補充劑量次數，以及研究藥物、fentanyl及救援藥物總使用劑量。

表 19. 補充劑量次數與研究藥物、fentanyl及救援藥物總劑量-支氣管鏡檢查研究

	研究藥物補充 劑量次數	研究藥物總劑 量(mg)	Fentanyl總劑 量(mcg)	救援藥物Midazolam 總劑量(mg)
--	----------------	-----------------	----------------------	--------------------------



	(平均值±標準差)	(平均值±標準差)	(平均值±標準差)	(平均值±標準差)
Remimazolam	2.6 ± 2.0	11.5 ± 5.1	81.8 ± 54.3	1.3 ± 3.5
安慰劑	4.1 ± 0.8	0	118.8 ± 79.1	5.9 ± 3.7

表20摘要呈現支氣管鏡檢查開始時間、檢查持續時間、完全清醒時間及準備離院時間。

表 20. 支氣管鏡檢查試驗Remimazolam組—檢查開始時間、檢查持續時間、完全清醒時間及準備離院時間。

檢查開始時間(分鐘) [†]	
中位數 (95%信賴區間)	4.1 (4.0, 4.8)
最小值，最大值	1, 41
檢查持續時間(分鐘) [†]	
中位數 (95%信賴區間)	10.0 (8.0, 11.0)
最小值，最大值	1, 68
檢查持續超過30分鐘的人數(比例) [‡]	28/299 (9.4%)
檢查結束後至完全清醒的時間(分鐘) [†]	
中位數 (95%信賴區間)	6.0 (5.2, 7.1)
最小值，最大值	1.1, 107
檢查結束後至離院的時間(分鐘) [†]	
中位數 (95%信賴區間)	60.0 (57.0, 63.0)
最小值，最大值	6.6, 284

[†]排除無法開始檢查程序的病人。

[‡]排除未成功完成檢查程序的病人。

表 21. 支氣管鏡檢查試驗 - 醫療處置時間小於30分鐘、超過30分鐘之鎮靜成功率 (intent-to-treat set)。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安慰劑 (救援藥物Midazolam)
醫療處置時間小於30分鐘			
組內受試者人數	280	69	58
鎮靜成功率 [成功人數 (%)]	232 (82.9%)	22 (31.9%)	2 (3.5%)



醫療處置時間超過30分鐘			
組內受試者人數	30	4	5
鎮靜成功率 [成功人數 (%)]	18 (60.0%)	2 (50.0%)	1 (20.0%)

意向治療分析集(intent-to-treat analysis set)包括所有被隨機分組的病人。

表 22. 支氣管鏡檢查試驗 - 醫療處置時間小於30分鐘、超過30分鐘之試驗結果: 給予最後一劑至完全清醒的時間(分鐘) (intent-to-treat set)。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安慰劑 (救援藥物Midazolam)
醫療處置時間小於30分鐘			
參予分析之病人數	268	63	54
中位數 (95%信賴區間); 分鐘	10.3 (9.8, 12.0)	18.0 (11.0, 20.0)	17.5 (13.0, 23.0)
最小值・最大值	1, 92	2, 78	5, 119
醫療處置時間超過30分鐘			
參予分析之病人數	30	4	5
中位數 (95%信賴區間); 分鐘	34.8 (16.2, 47.4)	26.1 (16.0, 42.0)	48.0 (22.0, 123.0)
最小值・最大值	4, 114	16, 42	22, 123

意向治療分析集(intent-to-treat analysis set)包括所有被隨機分組的病人。

12.1.3 結腸鏡檢查試驗2 (NCT 02532647)

此第三期臨床試驗包含77名接受結腸鏡檢查的ASA第三級及第四級病人，接受靜脈注射一劑BYFAVO，起始劑量為5 mg (2 ml)，隨後給予補充劑量(top-up doses) 2.5 mg (1 ml)；或靜脈注射一劑安慰劑，起始劑量為2 ml，隨後給予補充劑量1 ml。根據研究者的審慎評估可給予midazolam作為救援藥物。在給予第一劑研究藥物前，立即靜脈給予fentanyl作為治療前止痛藥物，其起始劑量為50mcg(或對虛弱的病人減少劑量)。每5至10分鐘加上fentanyl補充劑量25 mcg是被允許的，直到止痛效果足夠或已給予最大劑量200 mcg。在鏡檢程序開始之前給予補充氧氣，並維持在高達4 L/分鐘的速率，直到病人在鏡檢程序結束後完全清醒。當鎮靜程度達到定義之MOAA/S分數 ≤ 3 時，開始進行結腸鏡檢查。

本試驗主要目的為評估BYFAVO多重劑量下與安慰劑、midazolam比較安全性。結腸鏡檢查成功率為次要目的，其定義為下列條件的組合：

- 完成結腸鏡檢查程序，且
- 毋須使用救援鎮靜用藥，且



- 在任何15分鐘的區間內，不需要使用研究藥物超過5劑。

整體病人族群，包含所有被隨機分配且接受研究藥物各種劑量的病人，remimazolam、安慰劑及midazolam組分別有31名、16名及30名病人。有兩名隨機分配的病人沒有接受任何劑量的研究藥物，其中一名在remimazolam組，另一名在midazolam組。

65歲以上病人有31名(40.2%)，43名病人(55.8%)為男性，57(74.0%)名白人、19(24.7%)名黑人或非裔美國人、1(1.30%)名亞洲人。沒有人為西班牙裔或拉丁裔。有40名病人為ASA第三級、37名為ASA第四級。

Remimazolam組病人接受remimazolam及midazolam治療分別為9.0 (± 3.7) mg及2.5 (± 10.2) mg，而安慰劑組病人接受 midazolam治療的平均值($\pm$ 標準差)為7.2 (± 2.5) mg。remimazolam組病人的fentanyl平均總劑量(平均值 $\pm$ 標準差：59.7 $\pm$ 15.4 mcg)低於安慰劑組(平均值 $\pm$ 標準差：67.2 $\pm$ 21.8 mcg)。

Remimazolam組有90.3%病人未接受任何救援鎮靜藥物，而安慰劑組為0.0%。

Remimazolam組未觀察到嚴重不良反應，也沒有因不良反應導致的研究中斷。低血壓發生率(standard MedDRA query, SMQ)在remimazolam組為61.3%，安慰劑組為75%。

本試驗未進行推論統計檢定。結腸鏡檢查期間接受BYFAVO鎮靜的病人，相較於安慰劑組，在數值上有較大的鎮靜成功率(隨機分配的分析族群— remimazolam：27/32

[84.4%]；安慰劑：0/16 [0%])。

12.2 成人全身麻醉誘導與維持

BYFAVO 全身麻醉之療效係依據兩項樞紐性試驗CNS7056-022 及 ONO-2745-05，研究多種常規外科手術(elective surgeries)之成年 ASA-PS I-IV 病人(20 至 91 歲)。Remimazolam 數據庫亦包括額外的以propofol為對照組之心臟手術臨床試驗(CNS7056-010 和 CNS7056-011)。

ONO-2745-05：此為一項日本第 IIb/III 期多中心、隨機、平行組別試驗，針對 ASA I 級或 II 級手術病人比較使用 remimazolam 與 propofol進行全身麻醉。經由靜脈以 6 (n=158)或 12 mg/kg/h (n=156)連續輸注 remimazolam直至病人喪失意識。喪失意識後，以 1 mg/kg/h 為起始劑量進行連續靜脈輸注(依病人情況調整，最大允許劑量為 2mg/kg/h)，並監測個別受試者之整體狀況直至手術結束。

CNS7056-022：此為一項歐洲確認性試驗，針對ASA III 或 IV 病人於常規外科手術(elective surgeries)使用 remimazolam 或 propofol作為全身麻醉誘導和維持，確立remimazolam相較propofol具不劣性療效及較優之血液動力學穩定性。病人隨機分配至 remimazolam 組 (n=270)或 propofol 組(n=95)。remimazolam以 6 mg/min 劑量給藥 3 分鐘，接續以 2.5 mg/min 劑量給藥 7 分鐘，再以 1.5 mg/min 劑量給藥 10 分鐘。之後靜脈輸注速率維持在 1 mg/min，同時監測個別受試者之整體狀況，調整輸注速率 0.7-2.5 mg/min，監測個別受試者之整體狀況直至手術結束。

樞紐性試驗主要療效指標定義為：

- 全身麻醉維持期間Narcotrend index (NCI) ≤ 60 之時間百分比 (CNS7056-022)
- 綜合評估 3 項變數作為全身麻醉劑之效能：「術中覺醒或回憶」、「需要使用其他鎮靜藥進行補救鎮靜」及「身體動作」(ONO-2745-05)。

兩項試驗皆達成主要療效指標(見表23)。所有 remimazolam 劑量皆不劣於 propofol。

表 23. 全身麻醉樞紐性試驗主要指標



	CNS7056-022			ONO-2745-05	
	RMZ6 ¹	PROP	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
全身麻醉效能	-	-	100%	100%	100%
NCI ≤ 60平均時間	95%	99%	-	-	-

誘導劑量為 6 mg/min(1)、6 mg/kg/h (2)或12 mg/kg/h (3)；RMZ：remimazolam；PROP：propofol

試驗CNS7056-022 中，血液動力學穩定性為一項關鍵的次要療效指標，於手術開始前進行評估，以絕對或相對低血壓和血管加壓素的使用為評估標準，請見表24總結。使用 remimazolam 治療的病人，有較少的平均動脈壓(MAP)低於65 mmHg達1分鐘之事件及較少使用血管加壓素事件。

表 24. 全身麻醉第 3 期臨床試驗 CNS7056-022 之次要評估指標

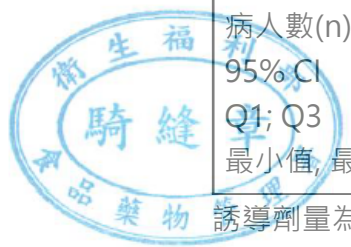
評估指標	Remimazolam (N = 270)	Propofol (N = 95)
MAP < 65 mmHg MAP < 65 mmHg於開始使用試驗藥品15分鐘內，第一次皮膚切開超過一分鐘 事件數量 平均值±標準差 信賴區間(CI) 95% 中位數(最小值, 最大值) 兩組最小平方差之差異 (95% CI)	6.62 ± 6.60 4 (5.83 至 7.4 1) 5 (2, 10)	8.55 ± 8.944 (6.75至10.4) 6 (3, 11)
使用正腎上腺素 正腎上腺素短期注射(bolus)或輸注，或持續輸注超過2分鐘 事件數量 平均值±標準差 信賴區間(CI) 95% 中位數(最小值, 最大值) 兩組最小平方差之差異 (95% CI)	14.06 ± 13.5 40 (12.4 至 15. 7) 12 (0, 63)	19.86 ± 14.5 60 (16.9 至 22. 8) 21 (0, 66)
MAP < 65 mmHg和/或使用正腎上腺素 事件數量 平均值±標準差(SDV) 信賴區間(CI) 95% 中位數(最小值, 最大值) 兩組最小平方差之差異 (95% CI)	20.68 ± 16.4 44 (18.7 至 22. 6) 21 (0, 68)	28.41 ± 17.4 68 (24.9 至 31. 9) 30 (0, 75)

IMP = investigational medicinal product; MAP = mean arterial pressure

於樞紐性試驗的事件發生時間(time-to-event)次要指標，評估remimazolam開始作用和恢復特性。每項試驗中 remimazolam組恢復時間稍長於 propofol 組(表25)。

表 25.全身麻醉第 3 期試驗誘導與恢復指標

中位時間	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ6 ²	RMZ12 ³	PROP
誘導指標					
- 喪失意識時間	2.5 分鐘	3 分鐘	100.5 秒	87.5 秒	80 秒
病人數(n)	268	95	150	150	75
95% CI	2.5 - 2.8 分鐘	3.0 - 3.2 分鐘	NA	NA	NA
Q1; Q3	2.0; 3.3 分鐘	2.5; 3.7 分鐘	NA	NA	NA
最小值, 最大值	NA	NA	24; 165 秒	30; 170 秒	17; 280 秒
恢復指標					
停止試驗藥品至下列各項之時間					
- 拔管	12 分鐘	11 分鐘	15.5 分鐘	18 分鐘	12 分鐘
病人數(n)	263	95	150	150	75
95% CI	11 - 13 分鐘	10 - 12 分鐘	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18分鐘	8; 15 分鐘	NA	NA	NA
最小值, 最大值	NA	NA	3; 104 分鐘	2; 58 分鐘	3; 42 分鐘
- 清醒 [#]	15 分鐘	12 分鐘	12 分鐘	12 分鐘	10 分鐘
病人數(n)	257	95	150	150	75
95% CI	13 - 17 分鐘	10 - 13 分鐘	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 分鐘	8; 16 分鐘	NA	NA	NA
最小值, 最大值	NA	NA	1; 87 分鐘	0; 50 分鐘	0; 24 分鐘
- 恢復定向力 ^{##}	54 分鐘	30 分鐘	21 分鐘	21 分鐘	14 分鐘
病人數(n)	262	95	149	149	75
95% CI	47 - 61 分鐘	27 - 33 分鐘	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 分鐘	22; 48 分鐘	NA	NA	NA
最小值, 最大值	NA	NA	3; 106 分鐘	2; 125 分鐘	4; 86 分鐘
- 修正 Aldrete 分數 $\geq$ 9	53 分鐘	37 分鐘			
病人數(n)	260	94			
95% CI	44 - 58 分鐘	28 - 45 分鐘	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 分鐘	21; 88 分鐘			
最小值, 最大值	NA	NA			
- 離開手術室	NA	NA	25 分鐘	25 分鐘	16 分鐘



病人數(n)			150	150	75
95% CI			NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
最小值, 最大值			4; 144 分鐘	5; 125 分鐘	5; 87 分鐘

誘導劑量為 remimazolam (1) 6 mg/分鐘、(2) 6 mg/kg/h 或 (3) 12 mg/kg/h、(4) propofol 劑量等同於 remimazolam

ONO-2745-05：眼睛張開；CNS7056-022：對聲音指令產生反應(MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05：說出出生日期；CNS7056-022：恢復位置、時間、姿勢和人之定向(orientation)

臨床安全性

Propofol 對照試驗中，remimazolam 低誘導劑量組之治療期緊急不良事件發生率為 90.7%，remimazolam 高誘導劑量組為 83.7%，propofol 組為 92.5%。相較於 propofol 組，remimazolam 組之血液動力學不良事件發生率較低(表26)。

表26：Propofol 對照試驗中發生血液動力學不穩定之不良反應病人數

病人總數	Total Remimazolam N=671	Propofol N=226
發生事件之病人總數		
低血壓 n (n/N%) [95%CI]	344 (51.3%) [47.5-55.0]	150 (66.4%) [59.0-72.2]
心搏過慢 n (n/N%) [95%CI]	96 (14.3%) [11.9-17.2]	50 (22.1%) [17.2-28.0]

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每小瓶含有 remimazolam 20mg (等同於 remimazolam besylate 27.2mg) 白色至米白色凍晶粉末，僅供單一病人使用。

13.2 效期

未開封小瓶：如外包裝所示。

調配後的使用中安定性(in-use stability after reconstitution)

調配完成的 BYFAVO 注射液在 25°C 下可儲存於小瓶中達 24 小時。

13.3 儲存條件

BYFAVO 須儲存於 25°C 以下。

13.4 儲存注意事項

一旦從包裝取出，避免陽光照射小瓶。丟棄未使用的部分。

14 病人使用須知

酒精與當前用藥

建議病人通知其健康照護提供者關於自身酒精與藥物使用情形。酒精及其他中樞神經系統抑制劑，例如鴉片類止痛劑及苯二氮平類藥物(benzodiazepine)，當與 BYFAVO 一起給藥時，可能具有加乘效果[請參閱警語及注意事項(5.1)，交互作用(7)]。

懷孕

benzodiazepines會穿過胎盤，可能對新生兒產生呼吸抑制和鎮靜作用。建議在孕期中接觸到BYFAVO的母親，觀察新生兒是否有鎮靜、呼吸抑制及餵食問題等症狀。如果病人在接受remimazolam期間懷孕，應指導病人通知其健康照護提供者[請參閱警語及注意事項 (5.1.4), 特殊族群注意事項(6.1)]。

麻醉和鎮靜藥物對早期大腦發育的影響

在幼年動物及孩童進行的研究指出，小於3歲的幼童反覆或長期使用全身麻醉劑或鎮靜藥物，會對其腦部發育產生負面影響。與父母及照顧者討論需要使用麻醉劑及鎮靜藥物的手術或程序之效益、風險、時間點及持續時間[請參閱警語及注意事項(5.1.4)，特定族群注意事項(6.1，6.4)，臨床前安全性資料(10.3)]。

哺乳

建議女性在接受BYFAVO鎮靜5小時後，中斷哺餵、擠出並丟棄母乳[請參閱特定族群注意事項(6.2)]。

15 其他

15.1 版本

本文修訂日期

2023年2月

BYF(A02)

參考版本: BYF-0005-USPI-06/2021

16 電話號碼

0800-086-288

製造廠

Patheon Italia S.P.A

Viale G.B. Stucchi 110, 20900 Monza (MB), Italy

二級包裝廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠

基隆市七堵區工建西路5號

藥商

台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓