



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 2022-11-08

版次 1

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)，警語與注意事項 (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)]。

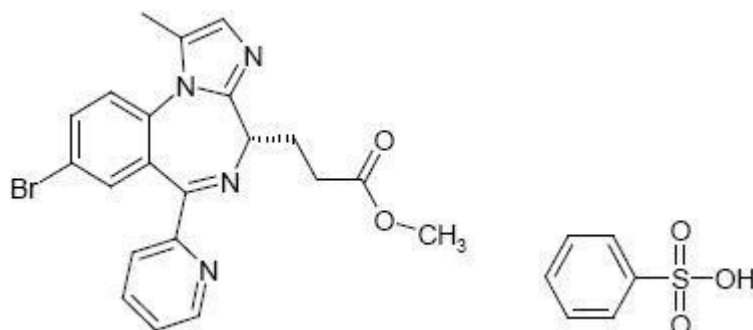
1 性狀

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 hydroxid e)

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

適用於成人醫療處置時鎮靜用。

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 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(見下表)。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)。]

成人用量指引*

	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**	<u>鎮靜之誘導(induction)</u> *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。 <u>鎮靜之維持，視需要給予(maintenance)</u> 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。	<u>鎮靜之誘導(induction)</u> *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5 mg (1至2 mL)，注射時間超過1分鐘，注射後等待2分鐘。 <u>鎮靜之維持，視需要給予(maintenance)</u> 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	<u>鎮靜之誘導(induction):</u> 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。 <u>鎮靜之維持，視需要給予(maintenance)</u> 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。	<u>鎮靜之誘導(induction):</u> 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。 <u>鎮靜之維持，視需要給予(maintenance)</u> 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3
3 mg。

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 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

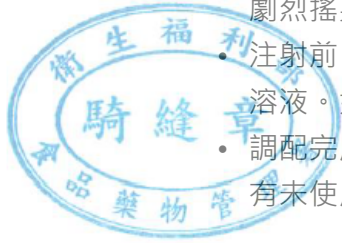
Remimazolam 以靜脈注射給藥。使用前必須用0.9%氯化鈉注射液調配remimazolam。

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

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。
- 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。

- 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。

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。
- 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)]。

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)]

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。

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)，不良反應 (6)]。

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 (8.1, 8.4)，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。

5.2 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 (

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

在懷孕晚期使用Benzodiazepines的母親，生下的新生兒被通報有鎮靜的症狀[請參閱警語及注意事項(5.1.4)，臨床考量(6.1)]。僅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(MRH D) 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。尚未完成充分的啮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%。

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。

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驗出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

目前尚無資訊。

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劑量。

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)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應



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1至表3提供三項BYFAVO第3期試驗中常見的不良反應摘要。

表1：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

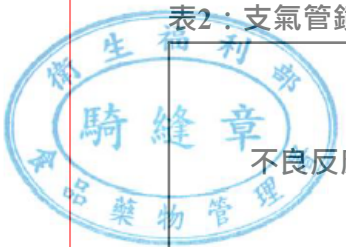
不良反應	BYFAVO N = 296 人數 (%)	安慰劑 (救援藥物Midazolam [‡]) N = 60 人數 (%)	Midazolam N = 102 人數 (%)
低血壓 [§]	115 (39%)	25 (42%)	63 (62%)
高血壓 [†]	59 (20%)	17 (28%)	18 (18%)
心搏過慢	33 (11%)	7 (12%)	16 (16%)
舒張壓過高 [†]	29 (10%)	6 (10%)	9 (9%)
心搏過速	23 (8%)	7 (12%)	13 (13%)
舒張壓過低 [§]	23 (8%)	4 (7%)	9 (9%)
收縮壓過高 [†]	16 (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≤40mm Hg；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2：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3：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

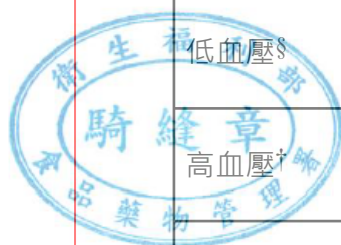
不良反應	BYFAVO N = 31 人數 (%)	安慰劑 (救援用藥Midazolam [‡]) N = 16 人數 (%)	Midazolam N = 30 人數 (%)
低血壓 [§]	18 (58%)	11 (69%)	17 (57%)
高血壓 [†]	13 (42%)	6 (38%)	13 (43%)
呼吸性酸中毒	6 (19%)	2 (13%)	8 (27%)

‡16/16(100%)的病人接受了midazolam救援藥物治療。

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

表4：依Fentanyl累積劑量分組結腸鏡試驗1之常見不良反應*

[illegible]



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%。

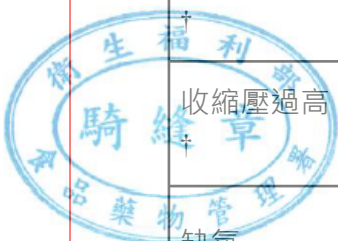
‡57/60 (95%)的病人接受midazolam救援藥物治療。

§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5：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 = 215	N = 63	N = 25	N = 26	N = 18	N = 15	N = 29	N = 27	N = 13
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	12	0	11	3	1	10	6	0



	(30%)	(19%)	(0%)	(42%)	(17%)	(7%)	(34%)	(22%)	(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。

8.3 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。

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

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

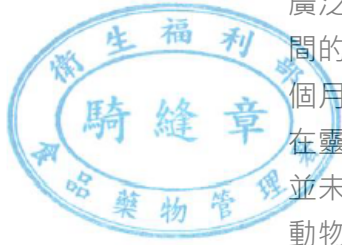
在一項未檢驗藥物暴露是否與MRHD 30 mg/day類似的大鼠研究中，當公鼠與母鼠於交配前分別接受28天及14天的靜脈推注(bolus) remimazolam達30 mg/kg治療時(依據AUC約為MRHD的0.03倍)，對於公鼠及母鼠的生殖能力沒有不良影響。

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。嚙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。

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。

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

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 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MOA A/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6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6. 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7。

表7. 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8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。

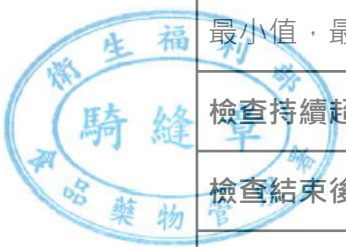
表8. 補充劑量次數與研究藥物、fentanyl及救援藥物總劑量—結腸鏡檢查試驗1

	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(mg) (平均值±標準差)	救援藥物Midazola m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9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9. 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10. 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11. 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。

12.2 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BYF AVO，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12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12. 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13。

表13. 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14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。

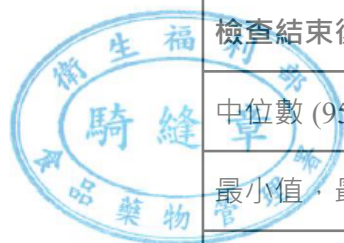
表14. 補充劑量次數與研究藥物、fentanyl及救援藥物總劑量-支氣管鏡檢查研究

	研究藥物補充劑 量次數 (平均值±標準差)	研究藥物總劑量(mg) (平均值±標準差)	Fentanyl總劑量(mg) (平均值±標準差)	救援藥物Midazola m總劑量(mg) (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15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15. 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。

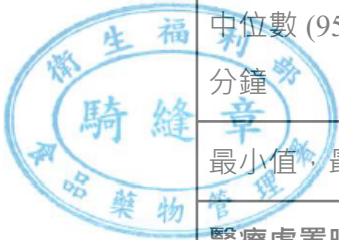
表16. 支氣管鏡檢查試驗 -醫療處置時間小於30分鐘、超過30分鐘之鎮靜成功率 (intent-to-treat set)。

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17. 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。

12.3 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BYF AVO，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。

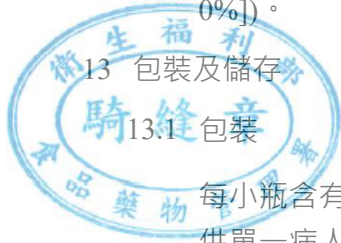
整體病人族群，包含所有被隨機分配且接受研究藥物各種劑量的病人，remimazolam、安慰劑及midazolam組分別有31名、16名及30名病人。有兩名隨機分配的病人沒有接受任何劑量的研究藥物，其中一名在remimazolam組，另一名在midazolam組。

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(±標準差)為7.2 (±2.5) mg。remimazolam組病人的fentanyl平均總劑量(平均值±標準差：59.7±15.4 mcg)低於安慰劑組(平均值±標準差：67.2±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 [



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：36個月。

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

2022年10月

BYF(A01)

參考版本: BYF-0005-USPI-06/2021

16 電話號碼

111.11.08

0800-086-288



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

Patheon Italia S.P.A

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

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