

^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用於處理過量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。

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，而其巹酸代謝物(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。

心臟電生埋學

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、靜脈給予midazolam(2.5或7.5 mg)或安恩劑，或口服一劑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，以安恩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，維安恩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、生育力受損致癌症

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均為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 20 mg/kg/day 治療時(依據AUC均為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，當雌性迷你熊接受28天的靜脈輸注(6小時) remimazolam達120 mg/kg/day(依據AUC均為MRHD的400倍)，並接續14天的復原期時，對於單丸及副單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及突觸形成期間，使用麻醉藥物會導致發育中腦部廣泛的神經元及突樹突膠細胞損失，以及突觸形態學和神經生成的改變。根據非臨床藥物種間的比較，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，暴露於可產生輕微腦部手術階段(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，神經元及突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)]。

- 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_{1/2α})介於0.5至2 分鐘之間。
 - 半衰期(t_{1/2β})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_∞)為12.1至452 ng·h/mL。BYFAVO累積劑量與BYFAVO總暴露量(AUC_∞)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_∞為23至7,090 ng·h/mL。

分佈

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

排泄

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_{1/2α})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，再進行氫化及葡萄糖醛酸化。代謝物CNS7054之轉化由組織氫化水解醣酶酯酶(carboxylesterases，主要為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_{1/2β}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 0.1 mg/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_d(中度損傷者增加33%、重度損傷者增加41%)，較大的V_d(中度損傷者增加50%、重度損傷者增加115%)，以及t_{1/2β}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沒有導訪效果。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亦抑制人體肝臟S9酵素水解BYFAVO，因而降低了競爭肝臟酶酯(liver carboxylesterases)代謝物交互作用的體性。

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、舍鹽水安恩劑加上救援藥物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)；或靜脈注射一劑安恩劑，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與安恩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恩劑組。

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%)
安恩劑	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 <p>N = 298 人數 (%)</p>	安恩劑 <p>N = 60 人數 (%)</p>
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 <p>(平均值±標準差)</p>	研究藥物總劑量 (mg) <p>(平均值±標準差)</p>	Fentanyl總劑量 (mg) <p>(平均值±標準差)</p>	救援藥物Midazolam總劑量(mg) <p>(平均值±標準差)</p>
Remimazolam	2.2 ± 1.6	10.5 ± 4.0	88.9 ± 21.7	0.3 ± 2.1
安恩劑	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) ¹			
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) ²			
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) ³			
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) ⁴			
中位數 (95%信賴區間)		44.0 (42.0, 46.0)	
最小值，最大值		3, 79	

¹排除無法開始檢查的病人。

²排除未成功完成檢查的病人。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安恩劑 <p>(救援藥物Midazolam)</p>
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。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安恩劑 <p>(救援藥物Midazolam)</p>
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			

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安恩劑 <p>(救援藥物Midazolam)</p>
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)；或靜脈注射一劑安恩劑，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的MOAA/S分數≤3時，開始進行支氣管鏡檢查。BYFAVO與安恩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恩劑組。

表12. 支氣管鏡成功率

組別	總成功率 n/N (%)
Remimazolam	250/310 (80.6%)
安恩劑	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 <p>N = 310 人數 (%)</p>	安恩劑 <p>N = 63 人數 (%)</p>
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。

	研究藥物補充劑量次數 <p>(平均值±標準差)</p>	研究藥物總劑量 (mg) <p>(平均值±標準差)</p>	Fentanyl總劑量 (mg) <p>(平均值±標準差)</p>	救援藥物Midazolam總劑量(mg) <p>(平均值±標準差)</p>
Remimazolam	2.6 ± 2.0	11.5 ± 5.1	81.8 ± 54.3	1.3 ± 3.5
安恩劑	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。

檢查開始時間(分鐘) ¹			
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) ²			
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) ³		28/299 (9.4%)	
檢查結束後至完全清醒的時間(分鐘) ⁴			
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) ⁵			
中位數 (95%信賴區間)		60.0 (57.0, 63.0)	
最小值，最大值		6, 6, 284	

¹排除無法開始檢查程序的病人。

²排除未成功完成檢查程序的病人。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安恩劑 <p>(救援藥物Midazolam)</p>
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%)

³排除無法開始檢查程序的病人。

⁴排除未成功完成檢查程序的病人。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安恩劑 <p>(救援藥物Midazolam)</p>
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。

治療組別	Remimazolam	Midazolam	安恩劑 <p>(救援藥物Midazolam)</p>
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。