

115 mm

55 mm

330 mm

Bula do Profissional de Saúde



BYFAVO®
besilato de remimazolam
Pó liofilizado para solução injetável
20 mg e 50 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BYFAVO®
besilato de remimazolam

APRESENTAÇÕES
Embalagens contendo 5 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 20 mg ou 50 mg.

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 20 mg contém:
besilato de remimazolam.....27,20 mg
(equivalente a 20 mg de remimazolam)
excipientes* q.s.p.....1 frasco-ampola
Após reconstituição, cada mL contém 2,5 mg de remimazolam.

Cada frasco-ampola de 50 mg contém:
besilato de remimazolam.....68,00 mg
(equivalente a 50 mg de remimazolam)
excipientes* q.s.p.....1 frasco-ampola
Após reconstituição, cada mL contém 5 mg de remimazolam. A diluição é necessária para atingir a concentração final de 1-2 mg/mL.

*excipientes: dextrana, lactose monodratada, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

AVISO
Pessoal e Equipamentos para Monitorização e Ressuscitação e RISCOS DO USO CONCOMITANTE COM ANALGÉSICOS OPIOIDES

Pessoal e Equipamentos para Monitorização e Ressuscitação:
Somente pessoal treinado na administração de sedação processual, e não envolvido na condução do procedimento diagnóstico ou terapêutico, deve administrar **Byfavo®** [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USO e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

O pessoal responsável pela administração deve ser treinado na detecção e no tratamento de obstrução das vias aéreas, hipoventilação e apnéia, incluindo a manutenção de vias aéreas patentes, ventilação de suporte e ressuscitação cardiovascular [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USO e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Byfavo® foi associado com hipóxia, bradicardia e hipotensão. Monitore continuamente os sinais vitais durante a sedação e durante o período de recuperação [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USO e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Medicamentos de ressuscitação e equipamentos adequados à idade e ao tamanho para ventilação assistida por bolsa/válvula/máscara devem estar imediatamente disponíveis durante a administração de **Byfavo®** [ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USO e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

Riscos do uso concomitante com analgésicos opioides e outros sedativos-hipnóticos:
O uso concomitante de benzodiazepínicos, incluindo **Byfavo®**, e analgésicos opioides pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. O efeito sedativo do **Byfavo®** intravenoso pode ser acentuado por medicamentos depressores do SNC administrados concomitantemente, incluindo outros benzodiazepínicos e propofol. Monitore continuamente os pacientes quanto à depressão respiratória e à profundidade da sedação [ver item 7. POSOLOGIA E MODO DE USO e item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES].

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Byfavo® é indicado para:
• Byfavo 20mg: sedação em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico;
• Byfavo 50mg: indução e manutenção de anestesia geral em procedimentos cirúrgicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Byfavo® - 20 mg

A eficácia do **Byfavo®** foi baseada em dois estudos pivotais CNS7056-006 e CNS7056-008 em pacientes adultos (18 a 95 anos) com estado físico da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA-PS) I-III com cirurgias programadas de colonoscopia ou broncoscopia, respectivamente. O banco de dados de segurança para o remimazolam incluiu adicionalmente um estudo dedicado de segurança e eficácia em pacientes ASA-PS III/IV. CNS7056-015.

CNS7056-006 e CNS7056-008 são dois estudos clínicos de Fase 3, duplo-cegos, randomizados, controlados por ativo e placebo em pacientes adultos submetidos

à colonoscopia e broncoscopia, respectivamente. Todos os pacientes receberam fentanil para analgesia antes e durante o procedimento (50 ou 75 µg ou dose reduzida para pacientes idosos/debilitados e doses suplementares de 25 µg com intervalo mínimo de 5 minutos, conforme necessário, mas sem exceder 200 µg). Os pacientes foram randomizados para remimazolam, midazolam administrado de acordo com a posologia local aprovada nos Estados Unidos ou placebo com midazolam de resgate administrado a critério do investigador. Os grupos de remimazolam e placebo foram duplo-cegos, enquanto o braço de midazolam foi aberto devido ao regime de dosagem diferente do midazolam. Após o pré-tratamento com fentanil para garantir analgesia, os pacientes receberam uma dose inicial de 5,0 mg (2 mL) de remimazolam ou placebo correspondente por 1 minuto ou 1,75 mg de midazolam por 2 minutos (ou 1,0 mg de midazolam para pacientes ≥60 anos ou debilitados ou cronicamente doente). Para os braços de remimazolam e placebo, doses suplementares de 2,5 mg (1 mL) com pelo menos 2 minutos de intervalo foram permitidas até que a sedação adequada fosse alcançada e conforme necessário para manter a sedação. Para midazolam, doses suplementares de 1,0 mg por 2 minutos com 2 minutos entre as doses (ou 0,5 mg para pacientes com idade ≥ 60 anos ou debilitados ou doentes crônicos) foram permitidas para atingir e manter a sedação adequada.

O número de doses de reforço e doses totais de remimazolam, midazolam de resgate e fentanil administrados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Número de doses de reforço e doses totais de remimazolam, midazolam de resgate e fentanil em estudos clínicos de Fase 3 com remimazolam intravenoso (grupo de segurança)

Parâmetro (média ± desvio padrão)	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=296)	Midazolam (N=102)	Placebo (midazolam de resgate) (N=60)	Remimazolam (N=303)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam de resgate) (N=59)
Número de doses adicionais do medicamento em estudo	2,2 ± 1,6	3,0 ± 1,1	5,1 ± 0,5	2,6 ± 2,0	2,8 ± 1,6	4,1 ± 0,8
Doses totais do medicamento em estudo [mg]	10,5 ± 4,0	3,9 ± 1,4	0	11,5 ± 5,1	3,2 ± 1,5	0
Doses totais de resgate de midazolam [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
Doses totais de fentanil [µg]	88,9 ± 21,7	106,9 ± 32,7	121,3 ± 34,4	81,9 ± 54,3	107,0 ± 60,6	119,9 ± 8,0

O grupo de segurança consiste em todos os pacientes randomizados que recebem qualquer quantidade do medicamento em estudo.

O desfecho primário, o sucesso do procedimento, foi definido como o cumprimento de todas as seguintes condições:

- Conclusão do procedimento de colonoscopia/broncoscopia e;
- Não ser necessário medicação sedativa de resgate e;
- Não ser necessário mais de 5 doses do medicamento em estudo em qualquer janela de 15 minutos (para midazolam: não ser necessário mais de 3 doses em qualquer janela de 12 minutos).

Foram observadas taxas de sucesso superiores estatisticamente significativas para a diferença entre remimazolam e placebo (p<0,0001; Tabela 2 e Tabela 3). As comparações entre remimazolam e midazolam são descritivas e não foram realizados ensaios de significância. No estudo dedicado de segurança e eficácia, realizado em pacientes com ASA-PS III/IV, CNS7056-015, foram observados resultados semelhantes, a taxa de sucesso do procedimento foi de 27/32 (84,4%) para remimazolam e 0% para placebo.

Tabela 2: Taxas de sucesso do procedimento em estudos clínicos de Fase 3 com remimazolam intravenoso para duração do procedimento < 30 minutos (grupo de intenção de tratar)

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=297)	Midazolam (N=100)	Placebo (midazolam de resgate) (N=53)	Remimazolam (N=280)	Midazolam (N=69)	Placebo (midazolam de resgate) (N=58)
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Procedimento bem sucedido [N (%)]	272 (91,6%)	26 (26,0%)	1 (1,7%)	232 (82,9%)	22 (31,9%)	2 (3,5%)
Falha do procedimento [N (%)]	25 (8,4%)	74 (74,0%)	57 (98,3%)	48 (17,1%)	47 (68,1%)	56 (96,6%)
Medicação de sedação de resgate administrada [N]	9	63	55	38	37	53
Muitas doses dentro do tempo [N]	7	55	42	10	10	10
Procedimento não concluído [N]	17	2	1	9	5	3

O grupo de análise de intenção de tratar incluiu todos os pacientes que foram randomizados.

Tabela 3: Taxas de sucesso do procedimento em estudos clínicos de Fase 3 com remimazolam intravenoso para duração do procedimento ≥ 30 minutos (grupo de intenção de tratar)

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam (N=1)	Midazolam (N=3)	Placebo (midazolam de resgate) (N=2)	Remimazolam (N=30)	Midazolam (N=4)	Placebo (midazolam de resgate) (N=5)
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Procedimento bem-sucedido [N (%)]	0	0	0	18 (60,0%)	2 (50,0%)	1 (20,0%)
Falha do procedimento [N (%)]	1 (100%)	3 (100,0%)	2 (100%)	12 (40,0%)	2 (50,0%)	4 (80,0%)
Medicação de sedação de resgate administrada [N]	1	3	2	11	2	4
Muitas doses dentro do tempo [N]	1	1	2	4	0	0
Procedimento não concluído [N]	0	0	0	0	0	0

O grupo de análise de intenção de tratar incluiu todos os pacientes que foram randomizados.

O perfil de início e recuperação do remimazolam caracterizou-se por desfechos secundários de tempo até ao acontecimento avaliados nos dois ensaios de Fase 3, CNS7056-006 e CNS7056-008. O tempo até ao início do procedimento foi mais curto (p<0,01) no grupo do remimazolam, em comparação com o grupo do placebo (midazolam de resgate) (Tabela 4). O tempo até à recuperação é apresentado de acordo com a duração do procedimento (Tabelas 5 e 6).

Tabela 4: Tempo para início do procedimento em ensaios clínicos de Fase 3 com remimazolam intravenoso (grupo de intenção de tratar)

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam de resgate)	Placebo (midazolam de resgate)
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam de resgate)	Placebo (midazolam de resgate)
Número de pacientes em análise	296	102	60	300	68	60
Mediana (IC 95 %)	4,0 (-, -)	19,0 (17,0, 20,0)	19,5 (18,0, 21,0)	4,1 (4,0, 4,8)	15,5 (13,8, 16,7)	17,0 (16,0, 17,5)
Min., máx.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

O grupo de análise de intenção de tratar incluiu todos os pacientes que foram randomizados.

Tabela 5: Tempo até à recuperação em estudos clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa para um procedimento com duração < 30 minutos (grupo intenção de tratar)

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Tempo até ao estado de completamente alerta* desde a última dose (minutos)						
Número de pacientes em análise	284	97	57	268	63	54
Mediana (IC 95 %)	13,0 (13,0, 14,0)	23,0 (21,0, 26,0)	29,0 (24,0, 33,0)	10,3 (9,8, 12,0)	18,0 (11,0, 20,0)	17,5 (13,0, 23,0)
Min., máx.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Tempo até estar pronto para a alta* desde a última dose (minutos)						
Número de pacientes em análise	294	98	58	260	62	53
Mediana (IC 95 %)	51,0 (49,0, 54,0)	52,0 (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., máx.	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Tempo até voltar ao normal* desde a última dose (horas)						
Número de pacientes em análise	292	95	54	230	56	46
Mediana (IC 95 %)	3,2 (3,0, 3,5)	5,7 (4,5, 6,9)	5,3 (3,3, 12)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Min., máx.	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Nota*: O estado de completamente alerta é definido como a primeira de três medições MOAA/S consecutivas de 5, após o início da última dose do medicamento em estudo ou do medicamento de resgate.

Nota*: O tempo até à alta foi determinado por um teste de marcha.

Nota*: A data e a hora do «voltar ao normal» na visão subjetiva do paciente foram registadas por telefone pelo enfermeiro do estudo no Dia 4 (+/-3/-1 dias) após o procedimento.

O grupo de análise de intenção de tratar incluiu todos os pacientes que foram randomizados. IC: Intervalo de confiança.

Tabela 6: Tempo até à recuperação em estudos clínicos de Fase 3 com remimazolam administrado por via intravenosa para um procedimento com duração ≥ 30 minutos (grupo intenção de tratar)

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Tempo até ao estado de completamente alerta* desde a última dose (minutos)						
Número de pacientes em análise	1	3	2	30	4	5
Mediana (IC 95 %)	6,0 (25,0, 28,0)	27,0 (21,0, 24,0)	22,5 (16,2, 47,4)	34,8 (26,1, 42,0)	26,1 (16,0, 42,0)	48,0 (22,0, 123,0)
Min., máx.	6, 6	25, 28	21, 24	4, 114	16, 42	22, 123
Tempo até estar pronto para a alta* desde a última dose (minutos)						
Número de pacientes em análise	1	3	2	29	4	5
Mediana (IC 95 %)	58,0 (N/A)	66,0 (58,0, 74,0)	60,0 (52,0, 68,0)	83,0 (72,0, 103,0)	63,5 (38,0, 98,0)	95,0 (73,0, 157,0)
Min., máx.	58, 58	58, 74	52, 68	26, 165	38, 98	73, 157
Tempo até voltar ao normal* desde a última dose (horas)						
Número de doentes em análise	1	3	2	19	4	3
Mediana (IC 95 %)	3,3 (N/A)	08,1 (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, 27,0)
Min., máx.	3, 3	7, 14	5, 6	3, 38	1, 5	4, 37

Nota*: O estado de completamente alerta é definido como a primeira de três medições MOAA/S consecutivas de 5, após o início da última dose do medicamento em estudo ou do medicamento de resgate.

Nota*: O tempo até à alta foi determinado por um teste de marcha.

Nota*: A data e a hora do «voltar ao normal» na visão subjetiva do paciente foram registadas por telefone pelo enfermeiro do estudo no Dia 4 (+/-3/-1 dias) após o procedimento.

O grupo de análise de intenção de tratar incluiu todos os pacientes que foram randomizados. N/A: Não aplicável.

Segurança clínica
Em procedimentos com duração inferior a 30 minutos, a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foi de 80,9 %, 90,8 %, e 82,3 % no grupo do remimazolam, midazolam e placebo, respetivamente. Nos procedimentos com duração igual ou superior a 30 minutos, a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento foi de 87,1 % no grupo do remimazolam e de 100 % no grupo do midazolam e no grupo do placebo.

População pediátrica
O uso de remimazolam em pacientes pediátricos não foi avaliado e, portanto, seu uso não é recomendado em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

Byfavo® - 50 mg
A eficácia do remimazolam foi baseada em dois estudos pivotais CNS7056-022 e ONO-2745-05 em pacientes adultos (20 a 91 anos) com ASA-PS I-IV submetidos a cirurgias eletivas minóscópicas. O banco de dados para o remimazolam também incluiu estudos clínicos controlados por propofol em cirurgias cardíacas (CNS7056-010 e CNS7056-011).

ONO-2745-05: Este foi um estudo multicêntrico de fase IIb/III, randomizado, de grupos paralelos de remimazolam comparado com propofol em pacientes cirúrgicos classificados como ASA classe I ou II submetidos à anestesia geral realizada no Japão. O remimazolam foi administrado na dose de 6 (n=158) ou 12 mg/kg/h (n=156) por infusão intravenosa contínua até perda de consciência. Após perda de consciência, foi iniciada infusão intravenosa contínua na dose de 1 mg/kg/h, após o que a taxa de infusão foi ajustada conforme apropriado (dose máxima permitida, 2 mg/kg/h) com base no monitoramento do estado geral dos pacientes individuais até o final da cirurgia.

CNS7056-022: Este foi um estudo confirmatório europeu para estabelecer eficácia não inferior e estabilidade hemodinâmica superior do remimazolam em comparação com propofol para indução e manutenção de anestesia geral durante cirurgia eletiva em pacientes classificados como classe ASA III ou IV. Os pacientes foram aleatoriamente designados para o braço de remimazolam (n=270) ou propofol (n=95). O remimazolam foi administrado na dose de 6 mg/min por 3 min, seguido de 2 mg/min por 7 min e 1,5 mg/min por mais 10 min. A seguir, a anestesia geral foi mantida com uma taxa de infusão de 1 mg/min com ajustes entre 0,7-2,5 mg/min com base no monitoramento do estado geral dos pacientes individuais até o final da cirurgia.

Os desfechos primários nos estudos pivotais foram definidos como:
• Porcentagem de tempo de manutenção da anestesia geral com índice de Narcotend (NCI) ≤ 60 (CNS7056-022)
• Capacidade funcional como anestésico geral avaliada por um composto de 3 variáveis: “despertar ou memória intraoperatória”, “necessidade de sedação de resgate com outros sedativos” e “movimento corporal”. (ONO-2745-05). O desfecho primário foi alcançado em ambos os estudos (ver Tabela 7). Todas as doses de remimazo-

lam não foram inferiores ao propofol.

Tabela 7: Desfechos primários de estudos clínicos pivotais

	CNS7056-022		ONO-2745-05	
	RMZ6 ^a	PROP	RMZ6 ^a	RMZ12 ^a
Capacidade como anestésico geral	-	-	100%	100%
Tempo Médio NCI ≤60	95%	99%	-	-

Dose de indução 6 mg/min⁽¹⁾, 6 mg/kg/h⁽²⁾ ou 12 mg/kg/h⁽³⁾; RMZ: remimazolam, PROP: propofol

No estudo CNS7056-022, a estabilidade hemodinâmica, avaliada como hipotensão absoluta ou relativa e uso de vasopressores, foi um desfecho secundário chave. Isso foi avaliado durante o período antes do início da cirurgia e está resumido na Tabela 8. Os pacientes tratados com remimazolam tiveram menos eventos de pressão arterial média (PAM) de 1 minuto abaixo de 65 mmHg e menos eventos de dose de vasopressor, bem como significativamente menos eventos hipotensos, conforme analisado por análise fatorial comum.

Tabela 8: Desfechos secundários no ensaio clínico de fase 3 CNS7056-022

Desfecho	Remimazolam (N = 270)	Propofol (N = 95)
PAM < 65 mmHg PAM < 65 mmHg no início do ME até 15 minutos após a primeira incisão na pele durante 1 minuto, número de eventos	6,62 ± 6,604 (5,82 a 7,41) 5 (2, 10)	8,55 ± 8,944 (6,75 a 10,40) 6 (3, 11)
Diferença das médias dos mínimos quadrados entre os tratamentos (IC 95%)	1,9292 (0,2209 - 3,6375)	
Uso de norpropofol Bolsa ou infusão de norpropofol ou infusão contínua durante 2 minutos, número de eventos		
Mediana ± Desvio padrão IC 95% Mediana (mínimo, máximo)	14,06 ± 13,540 (12,4 a 15,7) 12 (0, 63)	19,86 ± 14,560 (16,9 a 22,8) 21 (0, 66)
Diferença das médias dos mínimos quadrados entre os tratamentos (IC 95%)	5,8009 (2,5610 - 9,0409)	
PAM < 65 mmHg E/OU uso de norpropofol Número de eventos Mediana ± Desvio padrão IC 95% Mediana (mínimo, máximo)	20,68 ± 16,444 (18,7 a 22,6) 21 (0, 68)	28,41 ± 17,468 (24,9 a 31,9) 30 (0, 75)
Diferença das médias dos mínimos quadrados entre os tratamentos (IC 95%)	7,7301 (3,8090 - 11,651)	

ME = medicamento experimental; PAM = pressão arterial média; IC: Intervalo de confiança.

O perfil de início e recuperação do remimazolam caracterizou-se por desfechos secundários de tempo até ao acontecimento avaliados nos estudos pivotais. Em cada estudo, o tempo até a extubação e o tempo até o despertar foram ligeiramente maiores nos grupos remimazolam do que no grupo propofol (Tabela 9).

Tabela 9: Desfechos de indução e recuperação em ensaios clínicos de fase 3

Tempo médio	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
Tempo médio	RMZ ²	PROP ^a	RMZ6 ^a	RMZ12 ^a	PROP
Desfechos de indução					
Hora de perder a consciência	2,5 min	3 min	100,5 s	87,5 s	80 s
Pacientes (n)	268	95	150	150	75
IC 95%	2,5 - 2,8 min	3,0 - 3,2 min	NA	NA	NA
Q1: Q3	2,0; 3,3 min	2,5; 3,7 min	NA	NA	NA
Min; Máx	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Desfechos de recuperação					
Tempo entre o fim da administração do ME ² e o despertar	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Pacientes (n)	263	95	150	75	75
IC 95%	11 - 13 min	10 - 12 min	NA	NA	NA
Q1: Q3	8; 18 min	8; 18 min	NA	NA	NA
Min; Máx	NA	NA	3; 104 min	2; 28 min	3; 42 min
- Despertar/ Pacientes (n)					
IC 95%	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Q1: Q3	267	95	150	150	75
Min; Máx	12 - 17 min	10 - 13 min	NA	NA	NA
	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min

É necessária atenção especial quanto ao tempo de titulação das doses (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR*). Estes pacientes podem ser mais suscetíveis à depressão respiratória (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Mistena gravis
Deve-se ter cuidado especial ao administrar **Byfavo®** a um paciente com *mistena gravis*.

Abuso de fármacos e dependência física
O remimazolam tem um potencial indutor de abuso e dependência. Isso deve ser considerado ao preservar ou administrar remimazolam, quando houver preocupação com um risco aumentado de uso indevido ou abuso.

Delírio
Delírio pós-operatório e eventos neuropsiquiátricos relacionados ocorrem com taxa de incidência relatada variando de 4,0 a 53,3% em vários estudos publicados com sedativos ou agentes anestésicos usados para cirurgia ou sedação profunda na terapia intensiva. Os fatores de risco incluem, mas não estão limitados à idade avançada, distúrbios cognitivos pré-existentis, duração e profundidade da anestesia ou sedação, doses mais altas de benzodiazepínicos de ação prolongada, distúrbios metabólicos como diabetes, distúrbios eletrolíticos, hipóxia, hipercapnia, hipotensão e infecções. Embora não esteja claro se o remimazolam pode causar ou contribuir para o risco de delírio pós-operatório, a menor dose eficaz deve ser usada. Se ocorrer delírio pós-operatório, além do tratamento apropriado do próprio delírio, quaisquer fatores de risco endógenos devem ser tratados adequadamente. Os pacientes não devem receber alta antes da recuperação total da cognição devido ao risco potencial de, por exemplo, acidentes.

Reações paradoxais
Reações paradoxais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsão tônico-clônica e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação paroxística e agressão foram relatadas com benzodiazepínicos. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em pacientes idosos, com altas doses e/ou quando a injeção é administrada rapidamente.

Prolongamento do efeito do fármaco
Sedação prolongada foi observada no pós-operatório em alguns pacientes após o término da administração de remimazolam. Isso ocorreu mais frequentemente em pacientes idosos (≥ 65 anos), naqueles com ASA III-IV e naqueles recebendo doses mais altas de remimazolam durante a última hora de anestesia (vide “9. REAÇÕES ADVERSAS”).

Reações de hipersensibilidade (substância ativa e excipientes)
Byfavo® 20 mg contém 79,13 mg e **Byfavo® 50 mg** contém 197,84 mg do excipiente dextrana em cada frasco. O excipiente dextrana pode causar reações de hipersensibilidade em alguns pacientes, incluindo rash, urticária, prurido e reações anafiláticas/anafilatóides.
Byfavo® é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade severa à dextrana ou produtos contendo dextrana.

Gravidez e Amamentação
Gravidez
Não há dados ou há uma quantidade limitada de dados (menos de 300 resultados na gravidez) sobre o uso de remimazolam em mulheres grávidas.
Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica”). Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de **Byfavo®** durante a gravidez.

Sedação neonatal: o uso de benzodiazepínicos durante estágios tardios da gestação pode resultar em sedação neonatal. Observar recém-nascidos para sinais de sedação (depressão respiratória, letargia, hipotonia) e manejar adequadamente.

Neurotoxicidade pediátrica: em estudos realizados com animais, a exposição prolongada a drogas anestésicas e sedativas que bloqueiam receptores NMDA e/ou potencializam a atividade GABA aumentam a apoptose neuronal no cérebro em desenvolvimento e podem resultar em déficits cognitivos a longo prazo quando utilizados por mais de 3 horas. A significância clínica desta informação não é clara.

Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação
Não se sabe se o remimazolam e seu principal metabólito (CNS7054) são excretados no leite materno. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram a excreção de remimazolam e CNS7054 no leite (para detalhes vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica”). Um risco para recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído; portanto, a administração de remimazolam a mães que amamentam deve ser evitada. Se houver necessidade de administrar remimazolam, recomenda-se a interrupção da amamentação durante 24 horas após a administração.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Bebês expostos ao **Byfavo®** através do leite materno devem ser monitorados quanto à sedação, alimentação deficiente e ganho de peso insuficiente.

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre os efeitos do remimazolam na fertilidade. Em estudos em animais não houve efeito sobre a concepção ou fertilidade com o tratamento com remimazolam (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Dados de segurança pré-clínica”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas
Os efeitos do remimazolam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis. Antes de receber remimazolam, o paciente deve ser advertido para não dirigir veículos ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando o paciente pode voltar para casa ou retomar suas atividades normais, utilizando os dados de recuperação dos principais estudos clínicos como base para a sua decisão (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas”). Recomenda-se que o paciente receba aconselhamento e apoio adequados quando regressar para casa após a alta (“5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Até o momento, não há informações de que **Byfavo®** pode causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações medicamentosas farmacodinâmicas

O remimazolam é rapidamente hidrolisado pela carboxilesterase, CES, tipo 1A. Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. Evidências *in vitro* não demonstram que remimazolam ou seu metabólito CNS7054 inibam ou induzam isoenzimas do citocromo P450 em humanos. Os dados *in vitro* estão resumidos na seção “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas”.

Interações medicamentosas farmacodinâmicas
Aumento da sedação com depressores do SNC e opioides
A administração concomitante de **Byfavo®** com opioides e depressores do SNC, incluindo o álcool, resultará provavelmente na intensificação da sedação e da depressão cardiorespiratória. Exemplos incluem derivados de opioides (utilizados como analgésicos, antitússicos ou em tratamentos de substituição), antipsicóticos, outros benzodiazepínicos (utilizados como ansiolíticos ou hipnóticos), barbitúricos, propofol, cetamina, etomidato, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos H1 não recetes e anti-hipertensivos de ação central.

O uso concomitante de benzodiazepínicos, incluindo **Byfavo®**, e analgésicos opioides pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. O efeito sedativo de **Byfavo®** O intravenoso pode ser acentuado por medicamentos depressores do SNC administrados concomitantemente, incluindo outros benzodiazepínicos e propofol. Monitore continuamente os pacientes quanto à depressão respiratória e à profundidade da sedação. (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).
O consumo de álcool deve ser evitado nas 24 horas antes da administração de remimazolam, uma vez que pode aumentar significativamente o efeito sedativo do remimazolam (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Outras interações medicamentosas
Incompatibilidades entre este medicamento e soluções coadministradas podem resultar em precipitação/turbidez que pode causar oclusão do local de acesso vascular. O remimazolam é incompatível com solução de Ringer com lactato, solução de Ringer com acetato, solução de Ringer bicarbonato para infusão e outras soluções alcalinas, uma vez que a solubilidade do medicamento é baixa em pH 4 ou superior (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz. O prazo da validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Estabilidade em uso, após reconstituição:
Depois de aberto e reconstituído, **Byfavo®** deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, não se deve ultrapassar 24 horas após a reconstituição, sob temperatura ambiente controlada de 15°C a 30°C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características organolépticas
Produto antes da reconstituição: Pó liofilizado branco a esbranquiçado.
Produto após reconstituição: Solução límpida, incolor a amarelo pálido, praticamente livre de partículas visíveis

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Byfavo® só pode ser administrado por profissionais de saúde com experiência em sedação e em hospitais ou unidades de terapia adequadamente equipadas por médicos treinados em anestesia.
O paciente deve ser monitorado durante todo o procedimento por um profissional de saúde que não esteja envolvido na realização do procedimento e cuja única tarefa seja o monitoramento do paciente. Estes profissionais devem ser treinados na detecção

e manejo da obstrução das vias respiratórias, hipoventilação e apnéia, incluindo a manutenção de uma via respiratória pérvia, ventilação de suporte e reanimação cardiovascular.

A função respiratória e cardíaca do paciente deve ser monitorada continuamente (por exemplo, ECG, oximetria de pulso). Medicamentos de ressuscitação e equipamentos adequados à idade e tamanho para restaurar a permeabilidade das vias aéreas e ventilação com ressuscitador manual (saco/válvula/ventilação de máscara) devem estar imediatamente disponíveis. Um medicamento para reversão dos efeitos sedativos das benzodiazepinas (flumazenil) deve estar imediatamente disponível para uso.

Posologia - Sedação
A dose de **Byfavo®** deve ser titulada individualmente para uma dose eficaz que proporcione o nível pretendido de sedação e minimize as reações adversas (vide Tabela 11). Podem ser administradas doses adicionais conforme necessário para induzir ou manter o nível desejado de sedação. Devem decorrer, pelo menos, 2 minutos antes da administração de qualquer dose suplementar, para avaliar completamente o efeito sedativo.
Se 5 doses de **Byfavo®** em 15 minutos não resultarem no nível de sedação desejado, deve considerar-se a utilização de uma dose adicional ou outro sedativo. **Byfavo®** está associado ao rápido início e término da sedação. Em estudos clínicos, o pico de sedação ocorreu 3-3,5 minutos após o *bolus* inicial e os pacientes ficaram completamente alertas 12- 14 minutos após a última dose do medicamento.

Sabe-se que a coadministração de medicamentos opioides aumenta o efeito sedativo de **Byfavo®** e diminui a resposta ventilatória à estimulação com dióxido de carbono (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Tabela 11: Posologia para adultos - Sedação*

	Adultos < 65 anos de idade	Idosos ≥ 65 anos de idade e/ou com ASA-PS III-IV e/ou peso corporal < 50 kg
	Sedação para procedimentos com opioide** Indução Administrar o opioide* Aguardar 1-2 minutos Dose inicial: Injeção: 5 mg (2 mL) durante 1 minuto Aguardar 2 minutos Manutenção/titulação Injeção: 2-5 mg (1 mL) durante 15 segundos A dose máxima total administrada nos estudos clínicos foi de 33 mg.	Sedação para procedimentos com opioide** Indução Administrar o opioide* Aguardar 1-2 minutos Dose inicial: Injeção: 2-5,5 mg (1-2 mL) durante 1 minuto Aguardar 2 minutos Manutenção/titulação Injeção: 1,25-2,5 mg (0,5-1 mL) durante 15 segundos A dose máxima total administrada nos estudos clínicos foi de 17,5 mg.
	Adultos < 65 anos de idade	Idosos ≥ 65 anos de idade e/ou com ASA-PS III-IV e/ou peso corporal < 50 kg
	Sedação em procedimentos sem opioide Indução Injeção: 7 mg (2,8 mL) durante 1 minuto Aguardar 2 minutos Manutenção/titulação Injeção: 2,5 mg (1 mL) durante 15 segundos A dose máxima total administrada nos estudos clínicos foi de 33 mg.	Sedação em procedimentos sem opioide Indução Injeção: 2,5-5 mg (1-2 mL) durante 1 minuto Aguardar 2 minutos Manutenção/titulação Injeção: 1,25-2,5 mg (0,5-1 mL) durante 15 segundos A dose máxima total administrada nos estudos clínicos foi de 17,5 mg.

* Para a administração em pacientes tomando concomitantemente opioides, depressores do SNC, álcool ou benzodiazepinas, vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

** Por exemplo, 50 microgramas de fentanil ou uma dose adequadamente reduzida para pacientes idosos ou debilitados. Para doses de fentanil administradas em estudos clínicos, vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas”.

Classificação do estado físico da *American Society of Anesthesiologists*.

Posologia - Anestesia
A dose de **Byfavo®** deve ser individualizada com base na resposta do paciente e pré-medicação utilizada (vide Tabela 12). Agentes analgésicos opioides suplementares, são geralmente administrados em combinação com **Byfavo®**.

Tabela 12: Posologia para adultos – Anestesia **Byfavo® 50 mg**

	6 mg/minuto (até um máximo de 12 mg/minuto) como infusão até perda de consciência OU 0,2-0,5 mg/kg como uma injeção <i>bolus</i> administrada durante 1 minuto A maioria dos pacientes adultos provavelmente necessitará de 10-40 mg de Byfavo®
	Infusão de 1,0 mg/minuto (0,1 a 2,5 mg/minuto) Injeções/infusões em <i>bolus</i> adicionais de 6,0 mg durante 1 minuto podem ser administradas, se necessário

Indução da anestesia:
A taxa de infusão de **Byfavo®** deve ser ajustada para 6 mg/minuto e medida em relação à resposta do paciente até que os sinais clínicos mostrem o início da anestesia e, nos casos em que for necessário, pode ser aumentada para um máximo de 12 mg/minuto.

Manutenção da anestesia:
A manutenção da anestesia é feita com a administração de **Byfavo®** por infusão contínua.
A dose inicial recomendada para manutenção da anestesia é de 1 mg/minuto de remi-

mazolam com um intervalo de 0,1- 2,5 mg/minuto com base no julgamento clínico para manter uma anestesia satisfatória.

Para manutenção da anestesia, durante a infusão em curso, *bolus* adicionais de 6,0 mg durante um minuto podem ser administrados de acordo com os requisitos clínicos. Pode ser administrado um máximo de três (3) *bolus* com um intervalo não inferior a 5 minutos em um período de 60 minutos.

Perto do final da cirurgia (por exemplo, 15 minutos antes do final), a dose de **Byfavo®** pode ser diminuída para facilitar a recuperação mais rápida dos efeitos anestésicos.

Populações especiais
Idosos, pacientes com ASA-PS III-IV e pacientes com peso corporal < 50 kg
Pacientes idosos e pacientes com ASA-PS III-IV podem ser mais sensíveis aos efeitos dos sedativos e anestésicos. Antes da administração de **Byfavo®**, uma avaliação cuidadosa do estado geral dos pacientes ≥ 65 anos de idade e/ou com ASA- PS III-IV, especialmente com baixo peso corporal (< 50 kg), é, portanto, de particular relevância ao decidir sobre ajustes de dose individualizados para esses pacientes (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Para tais pacientes, a dosagem inicial deve ser considerada no intervalo mais baixo.

Comprometimento renal
Não é necessário qualquer ajuste de dose em qualquer grau de comprometimento renal (incluindo pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) < 15 mL/min).

Comprometimento hepático
A enzima que metaboliza o remimazolam (carboxilesterase-1 [CES-1]) encontra-se predominantemente localizada no fígado e a depuração do remimazolam é afetada pelos estágios crescentes da insuficiência hepática (vide “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades farmacodinâmicas”). Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve (classificação de Child-Pugh 5 e 6) ou moderada (classificação de Child-Pugh 7 a 9). Em pacientes com insuficiência hepática grave (classificação de Child-Pugh 10 a 15; dados de apenas 3 indivíduos em ensaios clínicos), os efeitos clínicos podem ser mais pronunciados e durar mais do que em indivíduos saudáveis. Não são necessários ajustes de dose, mas deve-se prestar especial atenção ao momento da titulação das doses e o remimazolam deve ser cuidadosamente titulado para que tenha efeito nestes pacientes (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

População pediátrica
A segurança e eficácia de **Byfavo®** em crianças e adolescentes com 0 a < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração - Byfavo® 20 mg
Byfavo® destina-se a administração por via intravenosa. **Byfavo®** deve ser reconstituído, em condições assépticas, com solução injetável de cloreto de sódio (0,9%) antes da administração.

Byfavo® deve ser reconstituído adicionando 8,2 mL de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%). A solução reconstituída é límpida, incolor a amarelo-pálido e praticamente livre de partículas visíveis e contém 2,5 mg/mL de remimazolam.

A solução deve ser descartada se forem observadas partículas visíveis ou descoloração. Cada frasco-ampola **Byfavo®** destina-se a uma utilização única. Uma vez aberto, o conteúdo do frasco para injeções deve normalmente ser utilizado imediatamente (vide “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Administração com outros fluidos
Quando **Byfavo®** é reconstituído em cloreto de sódio (0,9%), foi demonstrada compatibilidade com:
- Glicose a 5% para infusão intravenosa,
- Glicose a 20% p/v solução para infusão,
- Cloreto de sódio a 0,45% p/v e Glicose a 5% p/v solução para infusão,
- Cloreto de sódio a 0,9% para infusão intravenosa,
- Solução de Ringer (cloreto de Sódio 8,6 g/L, cloreto de Potássio 0,3 g/L, cloreto de cálcio dihidratado 0,33 g/L)

Modo de administração - Byfavo® 50 mg
A reconstituição e a diluição de **Byfavo®** devem ser realizadas utilizando técnicas assépticas. Cada frasco de **Byfavo®** destina-se a uma utilização única. Uma vez aberto, o conteúdo do frasco deve ser usado imediatamente (vide “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

Instruções para reconstituição
Byfavo® 50 mg deve ser reconstituído adicionando 10 mL de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) e agitado suavemente até que o pó esteja totalmente dissolvido. A solução reconstituída é límpida, incolor a amarelo-pálido e praticamente livre de partículas visíveis. A solução deve ser descartada se forem observadas partículas visíveis ou descoloração.
Após a reconstituição, a solução derivada do frasco-ampola de **Byfavo® 20 mg** não deve ser diluída.

Instruções para diluição – Frasco-ampola **Byfavo® 50 mg**
Para administração, a solução reconstituída deve ser posteriormente diluída. O volume apropriado de solução reconstituída de **Byfavo®** deve ser retirado do(s) frasco(s) e adicionado a uma seringa ou bolsa de infusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para atingir uma concentração final de 1-2 mg/mL de remimazolam (Tabela 13).

Tabela 13 - Instruções de diluição **Byfavo® 50 mg**

Solução reconstituída	Concentração final 2 mg/mL	Concentração final 1 mg/mL
5 mg/mL em 10 mL	Diluir solução reconstituída com 15 mL de solução injetável de cloreto de sódio (0,9%)	Diluir solução reconstituída com 40 mL de solução injetável de cloreto de sódio (0,9%)

Administração com outros fluidos
Quando **Byfavo®** é reconstituído (**Byfavo® 20 mg e 50 mg**) e diluído (somente **Byfavo® 50 mg**) para uso em cloreto de sódio (0,9%) conforme descrito acima, a compatibilidade foi demonstrada com:
- Glicose a 5% para infusão intravenosa,
- Glicose a 20% p/v solução para infusão,
- Cloreto de sódio a 0,45% p/v e Glicose a 5% p/v solução para infusão,
- Cloreto de sódio a 0,9% para infusão intravenosa,
- Solução de Ringer (cloreto de Sódio 8,6 g/L, cloreto de Potássio 0,3 g/L, cloreto de cálcio dihidratado 0,33 g/L).

Byfavo® 20 mg e 50 mg
Estabilidade após reconstituição
A estabilidade física e química para uso pós reconstituição foi demonstrada por 24 horas sob condições controladas de temperatura de 15 a 30°C.

Do ponto de vista microbiológico, as soluções preparadas devem ser utilizadas imediatamente. Caso não sejam, o período e condições de armazenamento são responsabilidade do profissional técnico designado e normalmente não devem exceder 24 horas em temperatura de 2-8°C, a menos que a reconstituição tenha sido feita em ambiente controlado e condições de assepsia validadas tecnicamente.
É recomendado descartar qualquer frasco e/ou solução remanescente após 24 horas desde sua abertura, reconstituição ou diluição.

Precaução de armazenamento pré-reconstituição: manter os frascos-ampola em sua embalagem secundária para protegê-los da luz direta.

Incompatibilidades
Byfavo® é incompatível com Solução de Ringer lactato, solução de Ringer com acetato, solução de Ringer alcalinizada com bicarbonato para infusão e outras soluções alcalinas já que a solubilidade do remimazolam é baixa em pH igual ou superior a 4. Este medicamento não deve ser misturado ou coadministrado através da mesma linha de infusão com outros medicamentos ou soluções parenterais, exceto os mencionados acima.
Incompatibilidades entre o remimazolam e soluções coadministradas podem resultar em precipitação/turbidez que pode causar oclusão do local de acesso vascular.
Não misturar **Byfavo®** diretamente com outros medicamentos ou soluções parenterais antes da administração.
Byfavo® deve ser reconstituído e diluído apenas com solução injetável de cloreto de sódio 0,9%.

Byfavo® não contém conservantes e técnicas assépticas devem ser empregadas durante todo o manuseio do medicamento.

Descarte
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram relatadas com **Byfavo® 50 mg**:

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns incluem hipertensão, hipotensão diastólica, hipotensão sistólica, aumento da frequência respiratória, taquicardia, pircxia, infecção do trato respiratório superior, náusea, vômito, dor de cabeça, tontura, hipotensão e bradicardia. Devem ser tomadas precauções de segurança para gerir a ocorrência destas reações adversas na prática clínica (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tabela de reações adversas

As reações adversas associadas ao **Byfavo® 20 mg** intravenoso observadas em estudos clínicos controlados em sedação para procedimentos e em contexto pós-comercialização são apresentadas abaixo na Tabela 14. As classes de frequência são definidas como: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a <1/10) e incomum (≥ 1/1.000 a <1/100).

Tabela 14: Tabela de reações adversas		
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Agitação
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Comum
Distúrbios cardíacos	Comum	Comum
Distúrbios vasculares	Comum	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Comum
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Comum	Comum
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Comum	Comum

Notes: ¹ A bradicardia abrange os seguintes eventos identificados: bradicardia, bradicardia sinusal e diminuição da frequência cardíaca.
² A hipotensão abrange os seguintes eventos identificados: hipotensão, hipotensão diastólica, diminuição da pressão arterial, diminuição da pressão arterial sistólica e diminuição da pressão arterial diastólica.
³ A depressão respiratória abrange os seguintes eventos identificados: hipóxia, diminuição da frequência respiratória, acidose respiratória, bradipneia, dispneia, diminuição da saturação de oxigênio, sons respiratórios anormais, hipopneia, depressão respiratória e dificuldade respiratória.
⁴ Vide item: Descrição das Reações Adversas Selecionadas
⁵ Descrição das Reações Adversas Selecionadas
As reações adversas relacionadas hipotensão, depressão respiratória e bradicardia representam conceitos médicos que englobam um grupo de eventos (vide notas 1 a 3 da Tabela 14); a incidência das reações adversas notificadas em pelo menos 1 % dos pacientes que receberam **Byfavo® 20 mg** é apresentada na Tabela 15 abaixo por nível de gravidade.

Tabela 15: Reações adversas selecionadas

Reação adversa	Leve	Moderada	Grave
Bradicardia			
Bradicardia	6,0%	0,1%	0,4%
Hipotensão			
Hipotensão	30,1%	1,1%	0,1%
Hipotensão diastólica	8,7%	0	0
Depressão respiratória			
Hipóxia	8,0%	0,9%	0,3%
Frequência respiratória diminuída	1,5%	0,4%	0

Outras populações especiais

Idosos e/ou pacientes com ASA-PS III-IV
Em estudos controlados em sedação para procedimentos, pacientes ≥ 65 anos apresentaram maior frequência de eventos agrupados nos termos hipotensão (47,0% vs 33,3%) e depressão respiratória (22,8% vs 9,0%) do que pacientes abaixo de 65 anos. Pacientes com ASA-PS III-IV também apresentaram maiores frequências de hipotensão (43,6% vs 35,6%) e depressão respiratória (17,6% vs 11,8%) do que pacientes com ASA-PS I-II. A idade mais avançada e o ASA-PS mais elevado não foram associados a uma maior frequência de bradicardia. Vide seções “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

Pacientes com insuficiência hepática
Foi notificada depressão respiratória (hipóxia/saturação de saturação de oxigênio) em 2 de 8 pacientes com insuficiência hepática moderada, e em 1 de 3 pacientes com insuficiência hepática grave inscritos num estudo dedicado que avaliou o remimazolam no comprometimento hepático. Vide seção “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

As seguintes reações adversas foram relatadas com **Byfavo® 50 mg**:

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns incluem hipertensão, hipotensão diastólica, hipotensão sistólica, aumento da frequência respiratória, taquicardia, pircxia, infecção do trato respiratório superior, náusea, vômito, dor de cabeça, tontura, hipotensão e bradicardia. Devem ser tomadas precauções de segurança para gerir a ocorrência destas reações adversas na prática clínica (vide “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Tabela de reações adversas

As reações adversas associadas ao **Byfavo® 50 mg** intravenoso observadas em estudos clínicos controlados em anestesia geral estão listadas abaixo na Tabela 16. As classes de frequência são definidas como: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10) e incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabela 16: Tabela de reações adversas

Distúrbios psiquiátricos	Comum	Agitação
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Distúrbios cardíacos	Muito comum	Bradicardia*
Distúrbios vasculares	Muito comum	Hipotensão*
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Depressão respiratória* Soluções
Distúrbios gastrointestinais	Muito comum	Náusea Vômito Glosseptose

Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Comum	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Comum	Comum	Comum

Notes: ¹ A bradicardia abrange os seguintes eventos identificados: bradicardia, bradicardia sinusal e diminuição da frequência cardíaca.
² A hipotensão abrange os seguintes eventos identificados: hipotensão, hipotensão do procedimento, hipotensão pós-procedimento, diminuição da pressão arterial, diminuição da pressão arterial média, hipotensão ortostática e intolerância ortostática.
³ A depressão respiratória abrange os seguintes eventos identificados: hipóxia, diminuição da frequência respiratória, dispneia, diminuição da saturação de oxigênio, hipopneia, depressão respiratória e distúrbio respiratório.
⁴ O efeito prolongado do medicamento abrange os seguintes eventos identificados: recuperação retardada da anestesia, sonolência e efeito terapêutico prolongado do medicamento.
⁵ Vide item: Descrição das Reações Adversas Selecionadas

Descrição das Reações Adversas Selecionadas

As reações adversas relacionadas hipotensão, depressão respiratória e bradicardia representam conceitos médicos que englobam um grupo de eventos (vide notas 1 a 3 da Tabela 16); a incidência das reações adversas notificadas em pelo menos 1% dos pacientes que receberam **Byfavo® 50 mg** é apresentada na Tabela 17 abaixo por nível de gravidade:

Tabela 17: Reações adversas selecionadas

Reação adversa	Leve	Moderada	Grave
Bradicardia			
Bradicardia	6,1%	3,7%	0,3%