



byfavo[®]

besilato de remimazolam

Monografia do Produto

 **CRISTÁLIA**
Sempre um passo à frente...

SUMÁRIO

1.Introdução	3
1.1 A importância da inovação dos medicamentos na Anestesiologia.....	3
2. Sedação e Anestesia Geral	3
2.1 Sedação	4
2.2 Anestesia Geral	5
3. Desenvolvimento do Byfavo [®] (remimazolam).....	6
3.1 Histórico	6
3.2 Descrição do Produto.....	7
3.3 Estrutura Química.....	7
3.3.1 Farmacocinética.....	8
3.3.2 Farmacodinâmica	10
4. Estudos Clínicos – Eficácia e Segurança	11
4.1 Sedação	11
4.1.1 Desenho dos Estudos.....	11
4.1.2 Objetivos e Resultados.....	13
4.1.3 Conclusão	17
4.2 Anestesia Geral	19
4.2.1 Desenho dos Estudos.....	19
4.2.2 Objetivos e Resultados.....	19
4.2.3 Conclusão	25
5. Referências Bibliográficas:.....	27
6. Bula:	30

1. Introdução

1.1 A importância da inovação dos medicamentos na Anestesiologia

O desenvolvimento e aperfeiçoamento contínuo de medicamentos é um dos pilares fundamentais da medicina moderna. Além de ampliar as opções terapêuticas, essas inovações visam maximizar a eficácia dos tratamentos, reduzir os efeitos adversos e, assim, garantir a segurança para os pacientes.

Na anestesiologia, os avanços farmacológicos tiveram alguns marcos, como o desenvolvimento de “Soft Drugs”, uma estratégia tecnológica em que os compostos são projetados especificamente para serem susceptíveis à rápida biotransformação em metabólitos inativos.¹⁻⁴

No entanto, os anestesiológicos ainda dispõem de um conjunto limitado de hipnóticos⁵, apesar do fundamental uso em praticamente todos os procedimentos.

Os medicamentos endovenosos dessa classe terapêutica são utilizados durante todo o período perioperatório, desde a pré-medicação e sedação para procedimentos, passando pela indução e manutenção da anestesia geral até a sedação em terapia intensiva⁵. Além de escassos, os hipnóticos existentes apresentam limitações farmacológicas que motivam o desenvolvimento de novas moléculas mais seguras, eficazes e previsíveis.

O desenvolvimento de novos hipnóticos não é apenas uma resposta às limitações dos fármacos tradicionais, mas também uma necessidade diante do envelhecimento populacional, aumento de cirurgias em pacientes com múltiplas comorbidades e avanço da anestesia ambulatorial. Fármacos com melhor previsibilidade farmacocinética, menor variabilidade interindividual, que proporcionem menos eventos adversos e possuam reversibilidade segura tornam a prática anestésica mais eficiente, segura e centrada no paciente, fatores presentes no fármaco remimazolam.

2. Sedação e Anestesia Geral

O termo anestesia deriva do grego an- (sem) e aisthesis (sensação)⁶ e abrange um conjunto de técnicas que interferem na percepção sensorial e/ou na consciência⁷. É um estado farmacologicamente induzido^{6,8} que permite que procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos intervencionistas sejam realizados sem dor, produzindo analgesia rápida e segura, ausência de ansiedade (ou ausência de consciência) e relaxamento muscular adequado⁹.

Existem quatro tipos de anestesia: sedação; anestesia regional (bloqueio neuroaxial - raquianestesia e peridural, bloqueios nervosos periféricos); local; e anestesia geral¹⁰.

Os fatores que determinam a escolha da técnica anestésica apropriada para um paciente incluem as necessidades cirúrgicas para a realização do procedimento, a duração prevista da cirurgia, as comorbidades do paciente, o planejamento da analgesia pós-operatória e as

preferências do paciente. De maneira geral, não há indicações claras para o emprego de uma técnica de anestesia em detrimento a outra desde que apropriadas⁹.

2.1 Sedação

A sedação é um estado de “depressão” do sistema nervoso central com variações no nível de consciência, que pode ir desde a ansiedade minimizada até a sedação profunda, na qual o paciente responde apenas a estímulos repetidos ou dolorosos^{11,12}. É um procedimento contínuo e frequentemente utilizada em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração, como biópsias e exames do cólon ou árvore respiratória e procedimentos cardiovasculares como cateterismos e intervenções valvares¹³.

Classificada em leve, moderada e profunda, conforme os critérios definidos pela American Society of Anesthesiologists (ASA), o nível de sedação (Tabela 1), é determinado pela complexidade do procedimento e pelo perfil clínico e necessidade do paciente^{11,12}. A progressão dos níveis de sedação até a anestesia geral não pode ser facilmente dividida em estágios distintos. Com o aumento da dose administrada, a concentração do fármaco no sistema nervoso central se eleva, resultando em redução progressiva da consciência e maior risco de depressão cardiorrespiratória¹².

Tabela 1. Parâmetros Fisiológicos de acordo com o Nível de Sedação/ Anestesia Geral.

	Sedação Leve	Sedação Moderada	Sedação Profunda	Anestesia Geral
Capacidade de resposta	Resposta normal à estimulação verbal	Resposta proposital* à estimulação verbal ou tátil	Resposta proposital* após estimulação repetida ou dolorosa	Não desperta mesmo com estímulo doloroso
Via aérea	Não afetado	Nenhuma intervenção necessária	Pode ser necessária intervenção	Intervenção frequentemente necessária
Ventilação Espontânea	Não afetado	Adequado	Pode ser inadequado	Frequentemente inadequado
Função cardiovascular	Não afetado	Geralmente mantido	Geralmente mantido	Pode ser prejudicado

Fonte: Adaptado de Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia.¹¹

* A retirada reflexa de um estímulo doloroso NÃO é considerada uma resposta proposital.

Do ponto de vista farmacológico, a sedação pode ser obtida com benzodiazepínicos como midazolam, propofol, dexmedetomidina, cetamina e opioides (por exemplo fentanil). Sendo que a escolha do agente deve considerar o procedimento e suas características como potencial doloroso e duração, assim como as particularidades do paciente^{12,14,15}.

Na atualidade, os sedativos intravenosos (IV) mais comumente utilizados para sedação de procedimentos são o midazolam e o propofol, associados ou não a opioides¹⁶.

2.2 Anestesia Geral

A anestesia geral (AG) é apropriada para a maioria dos procedimentos cirúrgicos de grande porte e normalmente é selecionada para procedimentos que exigem controle das vias aéreas, bloqueio neuromuscular ou que serão prolongados; bem como para pacientes que não conseguem permanecer imóveis na posição necessária para o procedimento, que não conseguem se comunicar ou cooperar, ou que não estão dispostos a se submeter ao procedimento se a consciência for possível⁹.

É caracterizada por um estado reversível, induzido por medicamentos, de: inconsciência, analgesia, imobilidade e ausência de resposta autonômica aos estímulos nociceptivos¹⁷. Sendo obtida por meio da administração de agentes intravenosos (como propofol, etomidato ou cetamina) e/ou inalatórios (como sevoflurano), em combinação com agentes antinociceptivos, como os opioides, e bloqueadores neuromusculares, dependendo da necessidade do procedimento.

Durante a anestesia geral, o controle das funções vitais é essencial, pois os agentes anestésicos podem causar depressão cardiovascular e hipotensão, exigindo monitorização, prevenção e intervenção continuamente^{18,19}. A anestesia geral também pode estar associada a efeitos adversos como depressão respiratória no pós-operatório²⁰, náuseas, vômitos¹⁰ e delírio pós-operatório ou disfunção cognitiva transitória (especialmente em pacientes idosos)^{10,21}. Tanto a anestesia geral quanto a sedação exigem avaliação pré-anestésica cuidadosa, monitorização contínua e disponibilidade de recursos para suporte avançado de vida, a fim de prevenir e manejar possíveis complicações^{12,15}. O entendimento claro dessas modalidades anestésicas é fundamental para garantir a segurança do paciente e a efetividade do procedimento.

O Byfavo[®] é um sedativo/ hipnótico de mecanismo gabaérgico, desenvolvido para rápido início de ação e curta duração, com a segurança dos benzodiazepínicos e tecnologia dos ésteres. Oferecendo assim, previsibilidade e segurança aos procedimentos anestésicos.²²

3. Desenvolvimento do Byfavo[®] (remimazolam)

3.1 Histórico

Um programa para identificar novos sedativos intravenosos com duração de ação curta e previsível foi iniciado no final da década de 1990 pela Glaxo Wellcome, buscando a identificação de derivados de benzodiazepínicos à base de ésteres que poderiam ser rapidamente degradados por esterases. O remimazolam foi identificado como um dos compostos líderes.²³

No entanto, o projeto foi arquivado por razões estratégicas na fase final de otimização do composto líder. Através da iniciativa GSK Ventures, o programa foi adquirido pela pequena empresa de biotecnologia TheraSci e, por meio de aquisições sucessivas, desenvolvido como sal besilato na CeNeS e, a partir de 2008, na empresa alemã PAION.²³

As primeiras informações públicas sobre a caracterização farmacológica e farmacocinética do remimazolam (então CNS 7056) foram apresentadas na reunião da Sociedade Americana de Anestesiologistas em 2006. Uma série de apresentações orais e três pôsteres foram apresentados²⁴⁻²⁶, seguidos, um ano depois, por um artigo completo publicado na revista *Anesthesiology*^{23,27}.

Um pedido de autorização para novo medicamento experimental foi submetido à Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 2008, e o primeiro estudo de fase I em voluntários saudáveis foi concluído ainda naquele ano. O desenvolvimento subsequente foi realizado pela PAION e seus licenciados. A denominação comum internacional (DCI) do remimazolam foi aprovada em 2010 (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), 2010).²³

O remimazolam foi aprovado em dezembro de 2019 para sedação durante gastroscopia e para colonoscopia em junho de 2020 na China; também foi aprovado para sedação em procedimentos nos Estados Unidos em julho de 2020 e na União Europeia e Coreia do Sul em agosto de 2021. Para o uso em anestesia geral, foi aprovado pela primeira vez no Japão em 23 de janeiro de 2020 e, em 2021 na China²⁸ e Coreia do Sul²⁹; e 2023, na União Europeia.³⁰ Também foi aprovado para uso em sedação em unidade de terapia intensiva (UTI) na Bélgica em agosto de 2020.²⁸

No Brasil, o Remimazolam foi aprovado em 2025, nas apresentações de: 20mg para sedação em procedimentos diagnósticos e cirúrgicos e, de 50mg para a anestesia geral.³¹

Figura 1: Marcos no Desenvolvimento do Remimazolam



Fonte: Adaptado de Hu et al, 2022²⁸; Consultas ANVISA 2025.³¹

3.2 Descrição do Produto

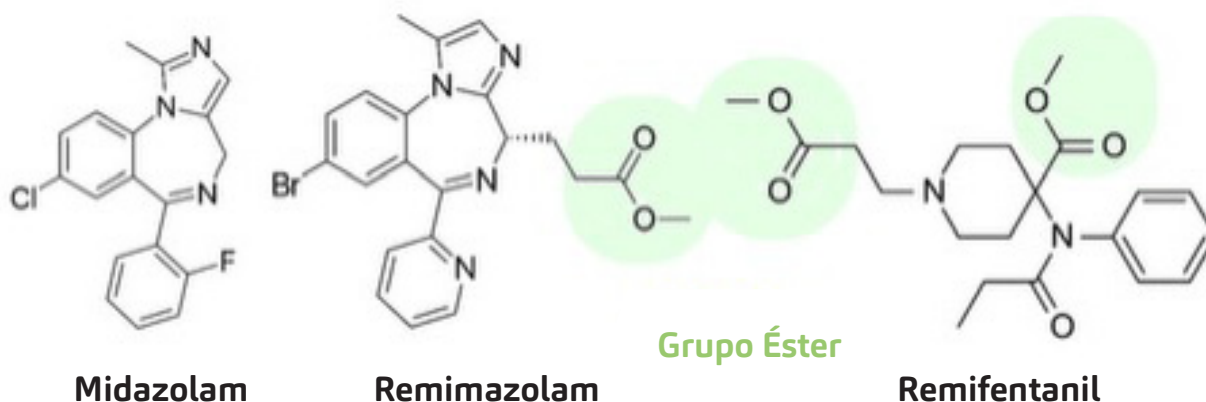
O Byfavo[®] (besilato de remimazolam) é um sedativo/ hipnótico, benzodiazepínico e, de ação ultracurta, indicado para sedação em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico (apresentação 20mg); e, para indução e manutenção de anestesia geral em procedimentos cirúrgicos.³²

É formulado como um produto liofilizado para reconstituição em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%).³²

3.3 Estrutura Química

O remimazolam é o benzodiazepínico mais recente e possui as propriedades de uma combinação de dois fármacos já existentes utilizados em anestesia: midazolam e remifentanil. Sua estrutura é semelhante à do midazolam, com um ligante seletivo de alta afinidade para o sítio benzodiazepínico no receptor gabaérgico GABA A, mas nenhuma afinidade por outros sítios.²⁸ Do ponto de vista de uma “Soft Drug”, a inspiração advém das estruturas do etomidato e remifentanil, com a introdução de um grupo lateral éster carboxílico na estrutura química do midazolam.²⁸ (Figura 2).

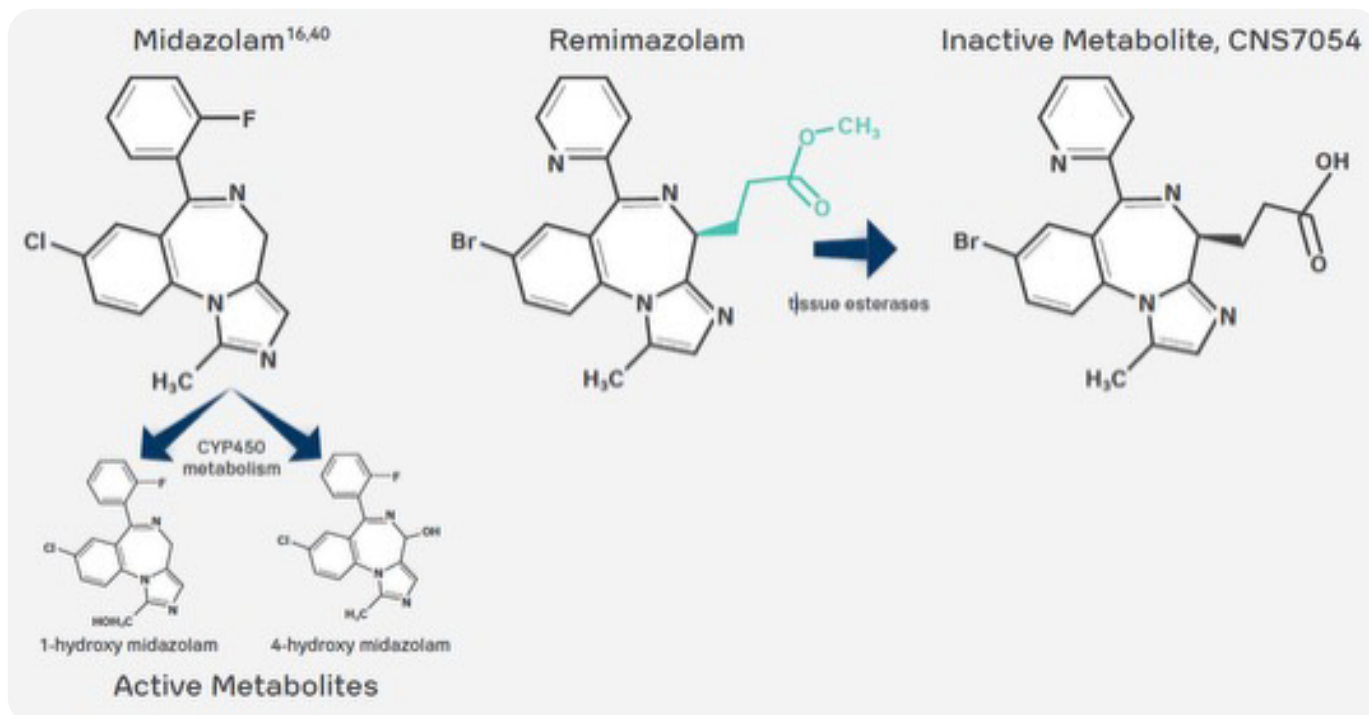
Figura 2: Estrutura química do Midazolam, Remimazolam e Remifentanil.



Fonte: Adaptado de Sneyd, 2023.³³

In vivo, esse éster carboxílico é rapidamente degradado, resultando em um metabólito inativo (CNS7054) (Figura 3), que apresenta afinidade 300 vezes menor pelo receptor GABA A que o remimazolam. Esse mecanismo é responsável pela ação ultracurta do fármaco.²⁸

Figura 3: Degradação do Midazolam e Remimazolam



Fonte: Adaptado de Gerecke, 1983.³⁴

3.3.1 Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas do remimazolam intravenoso foram investigadas em estudos fase I envolvendo voluntários saudáveis que receberam injeção em bolus único e infusão contínua.

O remimazolam é rapidamente distribuído após administração intravenosa,²⁸ com volume de distribuição (VD) de 0,9 L/kg³² e meia vida de distribuição de 0,5 a 2 minutos.³⁵ Assim como o seu principal metabólito (CNS7054), apresenta uma ligação moderada (~90 %) às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina sérica.³²

Biotransformação. A importância da Tecnologia Dos Ésteres – Design de Soft Drug

A adição de uma ligação éster carboxílico confere ao remimazolam a propriedade de uma soft drug, assim como ocorre com o remifentanil, que não é metabolizado hepaticamente.

O remimazolam é rapidamente convertido ao metabólito farmacologicamente inativo, o ácido carboxílico (CNS7054) pela carboxilesterase-1 (CES-1), localizada principalmente no fígado^{29,32}, sem contribuição significativa das enzimas do citocromo P450.³²

As enzimas do citocromo P-450 podem ser induzidas ou inibidas por muitos fármacos e substâncias, resultando em muitas interações entre fármacos, em que um exacerba a toxicidade ou reduz o efeito terapêutico do outro fármaco. Com o envelhecimento, a capacidade do fígado para a biotransformação por meio do sistema enzimático do citocromo P-450 reduz-se em $\geq 30\%$, em virtude da redução de volume e fluxo hepático. Dessa maneira, fármacos biotransformados por esse sistema alcançam níveis mais elevados e possuem

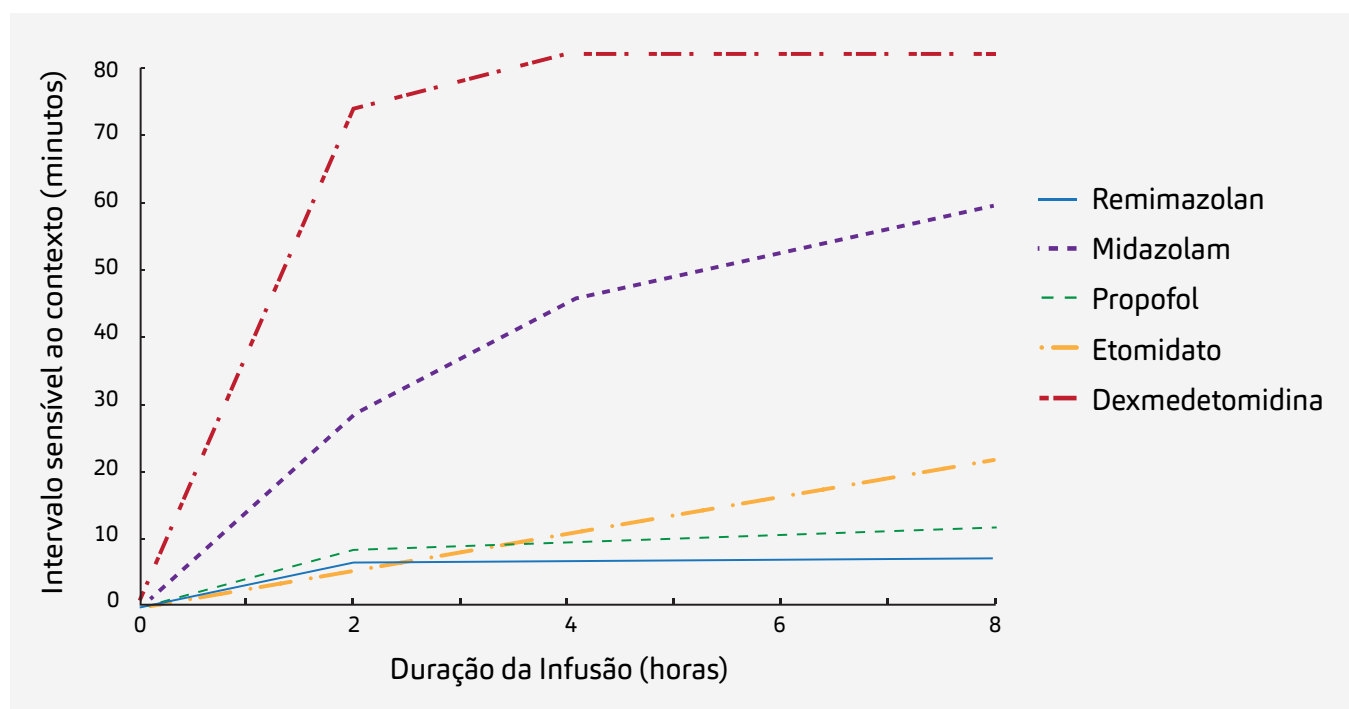
meias-vidas prolongadas no idoso³⁶. Portanto, devido à ausência do metabolismo do remimazolam mediado pelo P450, interações medicamentosas metabólicas clinicamente significativas são improváveis²⁸.

O remimazolam é excretado através da urina. Após 24 horas da injeção de remimazolam (0,2 ou 0,3 mg/kg IV), mais de 80% da dose foi detectada na urina como metabólito e menos de 1% da dose original foi detectada como fármaco inalterado^{29,32}. Sua meia-vida de eliminação média ($t_{1/2\beta}$) de 7 a 11 minutos e depuração elevada (68 ± 12 l/h), não estando relacionada ao peso corporal.³²

A meia-vida de eliminação terminal do remimazolam é de 37 a 53 minutos³⁵, aproximadamente a mesma do flumazenil (antagonista benzodiazepínico). Apresentando assim, baixo risco de re-sedação após a administração do seu antagonista.³²

Em infusão contínua, um parâmetro farmacocinético relevante é a meia vida sensível ao contexto (tempo necessário para o nível do medicamento reduzir-se em 50% quando a infusão é finalizada). Hu e colaboradores relataram que os tempos de meia-vida do remimazolam (50 mg/h) foram muito mais curtos do que os do midazolam (0,075 mg/kg/h), que a farmacocinética (FC) do remimazolam foi linear dentro da faixa de dose e a depuração do remimazolam do corpo não foi associada ao peso corporal. Relatam ainda que o remimazolam pode atingir um valor de estado estacionário de 7–8 min após uma infusão aproximada de 2 h e parece não ser afetado pela duração da infusão (figura 4).²⁸

Figura 4: Meia-vida Sensível ao contexto para os sedativos remimazolam, midazolam, propofol, etomidato e dexmedetomidina.



Fonte: Adaptado de Hu et al (2022).²⁸

Constatou-se, portanto, que o remimazolam apresenta uma depuração relativamente alta, um pequeno volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}), uma meia-vida de eliminação curta, uma meia-vida sensível ao contexto (CSHT) curta e farmacocinética de primeira ordem e linear.³⁷

Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética do remimazolam entre indivíduos saudáveis e pacientes com doença renal em estágio terminal. O remimazolam pode ser usado em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal sem necessidade de ajuste de dose. No entanto, a exposição total, o volume de distribuição estacionário, as meias vidas e os tempos de recuperação estavam aumentados em pacientes com insuficiência hepática grave (escores de Child-Pugh ≥ 10) em comparação com pacientes com função hepática normal; portanto, o remimazolam deve ser usado com cautela durante a anestesia ou a manutenção da sedação nesses pacientes. Doses mais baixas de infusão devem ser consideradas para idosos frágeis ou pacientes da classe 3 ou superior da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), embora a farmacocinética do remimazolam não seja afetada pela idade, classe ASA, sexo e raça.²⁸

3.3.2 Farmacodinâmica

O principal efeito farmacodinâmico do remimazolam é a sedação e hipnose.³²

A administração IV de remimazolam aumenta a atividade dos receptores GABAA contendo a subunidade γ e, conseqüentemente, inicia a hiperpolarização da membrana celular e a subsequente inibição da atividade neural por meio de um aumento no influxo de cloreto.²⁹

Em voluntários saudáveis, a sedação foi observada com dose de bolus de 0,05mg/kg ou 0,075mg/kg, com um início de 1 a 2 minutos após a administração. A indução de sedação leve a moderada está associada a níveis plasmáticos de cerca de 0,2 $\mu\text{g/mL}$. Foi observada perda de consciência com doses de 0,1 mg/kg (idosos) ou 0,2 mg/kg (jovens adultos saudáveis) e associadas a concentrações plasmáticas de cerca de 0,65 $\mu\text{g/mL}$.³²

O pico de sedação ocorreu 3-3,5 minutos após o bolus inicial de remimazolam e, o tempo até o estado de completamente alerta, foi de 10 minutos para a dose de 0,075 mg/kg.³²

O remimazolam pode causar amnésia anterógrada após a administração, o que impede que os pacientes se lembrem de eventos ocorridos durante o procedimento. Os dados do questionário de Brice relativos a 743 pacientes tratados com remimazolam, avaliados 10 minutos após o paciente ter ficado completamente alerta e um dia após o procedimento, mostram que 76 % dos pacientes não se lembravam do procedimento.³²

A administração concomitante de Byfavo[®] com opioides e depressores do SNC, incluindo o álcool, resultará provavelmente na intensificação da sedação e da depressão cardiorrespiratória.³²

Figura 5. Destaques farmacocinéticos/ farmacodinâmicos

Rápido Início de Ação

Tempo de Início do Efeito Sedativo: 1 a 2 min
Tempo para o pico de Sedação*: 3 a 3,5 min
Meia-vida de Distribuição: 0,5 a 2 min

Rápido Término de Ação

Tempo médio para totalmente alerta: 10 min* | 10-14 min*
Meia-vida de Eliminação Terminal: 37 a 53 min
Meia-vida Sensível ao contexto: 7 a 8 min (>2h)

Metabolismo

Esterase-dependente (CES-1)

Excreção

Urina

Distribuição (V_D)

0,9 L/kg

Ligação às proteínas

~90%, principalmente a albumina

Fonte: Adaptado de Bula do medicamento. Byfavo (Remimazolam)³² DrugBank³⁵ e Hu et al, 2022.

4. Estudos Clínicos – Eficácia e Segurança

Projeto Clínico

Foram realizados 23 estudos de desenvolvimento para estudo de segurança, eficácia e farmacocinética/ farmacodinâmica, sendo 5 estudos para sedação, 5 ensaios voltados para anestesia geral e 1 estudo para sedação em UTI.

4.1 Sedação

4.1.1 Desenho dos Estudos

Um total de 5 estudos de eficácia e segurança foram realizados para o remimazolam em sedação para procedimentos.

Dois estudos de Fase 2 e três estudos de Fase 3. Todos os 5 estudos foram prospectivos, randomizados e incluíram um grupo controle ativo com midazolam, que foi duplo-cego nos dois estudos de Fase 2 e aberto nos três estudos de Fase 3. Quatro desses estudos clínicos de eficácia incluíram um analgésico concomitante (fentanil).

Tabela 2: Remimazolam - Estudos de Eficácia em Sedação

Estudo	Fase	Tipo de Procedimento	Comparadores	Uso concomitante de Fentanil
CNS7056-006	3	Colonoscopia (ASA-PS I/III)	placebo* (cego) midazolam (aberto)	Sim
CNS7056-008	3	Broncoscopia (ASA-PS I/III)		Sim
CNS7056-015	3	Colonoscopia (ASA-PS III/IV)		
CNS7056-004	2	Colonoscopia	midazolam (cego)	Não
CNS7056-003	2	Endoscopia Digestiva Alta		

*grupo placebo: administrado midazolam (resgate) para sedação conforme necessidade individual do paciente

Fontes: Adaptado de Rex et al, 2018; Pastis et al, 2019; Rex et al, 2021; Borkett et al, 2015; Pambianco et al, 2016.³⁸⁻⁴²

Uso concomitante do fentanil

O fentanil foi administrado como um analgésico em uma dose inicial de 25 a 75 mcg IV (ou uma dose reduzida para pacientes idosos ou debilitados) imediatamente antes da administração da dose inicial da medicação do estudo. Doses adicionais de fentanil 25 mcg a cada 5 a 10 minutos foram administradas até que a analgesia fosse adequada ou que uma dose máxima de 200 mcg tivesse sido administrada.³⁸⁻⁴²

Justificativa do Desenho do estudo

- Seleção de procedimentos

A broncoscopia e a colonoscopia foram selecionados como procedimentos para o estudo, pois são consideradas representativas de procedimentos que necessitam de sedação e de curta duração, comumente realizados nos Estados Unidos – EUA (pais em que foram conduzidos os estudos).^{39,40}

- Justificativa do braço placebo

A comparação com placebo foi exigida pela FDA (Food and Drug Administration). No entanto, os pacientes do grupo placebo puderam receber midazolam a critério do investigador, conforme necessidade clínica individual dos pacientes. A grande maioria dos pacientes (96%) no braço placebo receberam midazolam.³⁸⁻⁴²

- Justificativa do braço aberto de midazolam

O braço aberto de midazolam foi incluído para confirmação da sensibilidade do ensaio, onde o midazolam foi administrado de acordo com a bula dos EUA.

O midazolam foi proposto como a única medicação de resgate para pacientes em todos os três braços de tratamento (remimazolam, placebo e midazolam), a critério do investigador, caso fosse observada sedação insuficiente com o regime inicialmente atribuído, a fim de garantir a realização do procedimento. Quase todos os pacientes inicialmente randomizados para o placebo receberam midazolam como medicação de resgate e a maioria dos pacientes inicialmente randomizados para o midazolam também recebeu midazolam adicional como medicação de resgate, para iniciar ou terminar o procedimento.³⁸⁻⁴⁰

Dados demográficos dos pacientes

O Byfavo foi estudado em uma ampla e complexa gama de pacientes de baixo e alto risco. Os dados demográficos dos pacientes, foram semelhantes entre os braços de resgate do Byfavo e do placebo com midazolam em cada estudo.³⁸⁻⁴⁰

4.1.2 Objetivos e Resultados

4.1.2.1 Desfecho Primário - Sucesso geral do procedimento

O objetivo principal dos estudos de Broncoscopia e Colonoscopia, ASA I-III, foi estabelecer a superioridade do Byfavo[®] em comparação com o placebo na indução e manutenção de níveis adequados de sedação. O desfecho primário foi definido como uma combinação dos seguintes componentes³²:

- 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 ($p < 0,0001$).³²

No estudo Colonoscopia, ASA III-IV, o objetivo principal foi avaliar a segurança de doses múltiplas de Byfavo em comparação com placebo e midazolam em pacientes de alto risco. O sucesso geral do procedimento foi um desfecho secundário.⁴⁰

Uso concomitante de Byfavo[®] e Fentanil

Além de suas propriedades analgésicas, o fentanil tem um efeito sedativo. Devido a uma alteração no estudo, o bolus inicial de fentanil foi reduzido de 75 mcg para 50 mcg, pois vários pacientes no braço de Byfavo[®] que receberam 75 mcg de fentanil alcançaram sedação profunda (MOAA/S de 0 ou 1). Embora a sedação profunda (MOAA/S=0) possa resultar em problemas de segurança, nenhum sinal de segurança para os sinais vitais (frequência respiratória, frequência cardíaca e SpO₂) foi associado a baixas pontuações MOAA/S nos estudos de Colonoscopia e Broncoscopia, ASA I-III. Além disso, a porcentagem de pacientes no braço do Byfavo[®] que atingiu uma pontuação MOAA/S de 0 foi reduzida quando as doses iniciais de fentanil foram alteradas de 75 mcg para 50 ou 25 mcg.³⁸⁻⁴¹

O efeito sedativo do Byfavo[®] pode ser revertido

O flumazenil, um derivado da imidazo-benzodiazepina, é um antagonista benzodiazepínico que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem via receptores benzodiazepínicos. É indicado para a reversão dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos e pode ser usado em situações em que há conhecimento ou suspeita de superdosagem de Byfavo[®].³²

O remimazolam apresenta meia vida de eliminação semelhante ao do flumazenil e com isso baixo risco de re-sedação.³²

O flumazenil não foi usado no grupo de tratamento com Byfavo[®] durante os estudos clínicos.

Nenhum paciente nos braços de tratamento com Byfavo[®] necessitou de flumazenil. O uso de flumazenil foi relatado em um paciente no braço placebo do estudo Colonoscopia, ASA I-III; no entanto, ele foi usado para encurtar o tempo do procedimento e não por necessidade médica de reverter a sedação.³⁸

4.1.2.2 Desfechos Secundários – Tempo para os Eventos

Perfil de início

Os dois desfechos secundários de eficácia utilizados para avaliar o início da sedação foram³²:

- Tempo para o início do procedimento a partir da primeira dose;
- Tempo para atingir o pico de sedação (primeira pontuação MOAA/S mais baixa antes de qualquer dose adicional) a partir da primeira dose.

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

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	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)
Mín., máx.	0, 26	3, 32	11, 36	1, 41	3, 53	4, 29

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

Fonte: Bula do medicamento, Byfavo (Remimazolam).³²

O tempo médio para atingir o pico de sedação no grupo remimazolam foi de 3,0 e 3,5 minutos nos ensaios clínicos³² CNS7056-006 e CNS7056-008, respectivamente. Nos grupos placebo e midazolam o tempo mediano para atingir o pico de sedação não pôde ser estimado, pois a maioria dos pacientes não atingiu uma pontuação MOAA/S de 3 antes da primeira dose de resgate de midazolam.^{38,39}

Perfil de Recuperação

Os três desfechos secundários de eficácia utilizados para avaliar a recuperação da sedação foram³²:

- Tempo para ficar totalmente alerta após a última dose;
- Tempo para estar pronto para receber alta após a última dose;
- Tempo para retornar ao estado normal após a última dose.

Todos os três desfechos foram mais curtos no grupo remimazolam do que no grupo “placebo-midazolam de resgate” ($p < 0,05$).

Tabela 4. 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).³²

Estudo	CNS7056-006			CNS7056-008		
Braço de tratamento	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)	Remimazolam	Midazolam	Placebo (midazolam de resgate)
Tempo até ao estado de completamente alerta ¹ 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)
Mín., máx.	3, 51	5, 68	9, 81	1, 92	2, 78	5, 119
Tempo até estar pronto para a alta ² 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)	56,5 (52,0, 61,0)	60,5 (56,0, 67,0)	62,5 (60,0, 65,0)	70,0 (68,0, 87,0)	85,0 (71,0, 107,0)
Mín., máx.	19, 92	17, 98	33, 122	15, 285	27, 761	40, 178
Tempo até voltar ao normal ³ 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, 7,2)	5,4 (4,6, 6,2)	7,3 (5,2, 16,4)	8,8 (6,7, 17,0)
Mín., máx.	0, 77	1, 34	1, 23	0, 46	1, 35	2, 30

Nota1: 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.

Nota2: O tempo até à alta foi determinado por um teste de marcha.

Nota3: 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 intenção de tratar inclui todos os pacientes que foram randomizados.

IC: Intervalo de confiança.

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

Fonte: Bula do medicamento. Byfavo (Remimazolam).³²

Nota1: 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.

Nota2: O tempo até à alta foi determinado por um teste de marcha.

Nota3: 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 intenção de tratar inclui todos os pacientes que foram randomizados. N/A: Não aplicável.

Considerando que quase todos os pacientes randomizados para o placebo preencheram a definição de “falha terapêutica” e, portanto, receberam medicação sedativa de resgate na forma de midazolam administrado a critério do investigador, o perfil de recuperação deste grupo “placebo-midazolam de resgate” oferece informações valiosas sobre as características de recuperação do midazolam quando administrado de acordo com o padrão de tratamento.⁴³

O perfil de recuperação mais rápido do remimazolam em comparação com o midazolam, padrão de tratamento, é um importante diferencial na prática clínica e, portanto, outra vantagem significativa do remimazolam sobre o midazolam.⁴³

4.1.2.3 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.³²

Tabela 6. Resumo dos Estudos de Desenvolvimento para Sedação

Estudo	Fase De Desenvolvimento	Procedimento	Número de Pacientes (n)	Comparador	Taxa de Sucesso	Principais Achados
CNS7056-003	Ila	Endoscopia Alta	100 (remimazolam - R 25/25/25)* *diferentes doses	Midazolam - M(n25)	32-64% (R) vs 44% (M)	Sedação mais rápida, recuperação previsível, sem ventilação mecânica
CNS7056-004	Ilb	Colonoscopia	160 (remimazolam - R 40/40/40)* *diferentes doses	Midazolam -M (n40)	>92% (R) vs 75% (M)	Alta taxa de sucesso, boa tolerabilidade
CNS7056-006	III	Colonoscopia (ASA-PS I/III)	461 (remimazolam - R 269)	Midazolam (M) - braço aberto (n102) Placebo (P) - duplo cego (n60)	91,3% (R) vs 25,2% (M) vs 1,7%(P)	Recuperação Rápida, menos hipotensão
CNS7056-008	III	Broncoscopia (ASA-PS I/III)	420 (remimazolam - R300)	Midazolam (M) - braço aberto (n60) Placebo (P) - duplo cego (n60)	87,1%(R) vs 13,3%(M) vs 0%(P)	Seguro em pacientes de alto risco, consistente com ASA I/II
CNS7056-015	III	Colonoscopia (ASA-PS III/IV)	463 (remimazolam - R 269)	Midazolam (M) - braço aberto (n) Placebo (P) - duplo cego (n)	80,6%(R) vs 32,9%(M) vs 4,8%(P)	Rápido Início de ação, recuperação cognitiva breve

Fontes: Adaptado de Rex et al, 2018; Pastis et al, 2019; Rex et al, 2021; Borkett et al, 2015; Pambianco et al, 2016.³⁸⁻⁴²

4.1.3 Conclusão

Contexto Terapêutico

O remimazolam é um novo benzodiazepínico de ação ultracurta para administração intravenosa, utilizado na indução e manutenção da sedação para procedimentos diagnósticos, como colonoscopias e broncoscopias.

Assim como outros sedativos utilizados em procedimentos, o remimazolam não se destina à cura de uma doença, mas sim a facilitar um procedimento diagnóstico e/ou terapêutico com indicação médica.

Avaliação de Benefício-Risco

O remimazolam apresenta um perfil adequado para uso em sedação para procedimentos.

Suas características de início de ação permitem atingir níveis adequados de sedação rapidamente e iniciar o procedimento logo em seguida. Com essas características, o remimazolam supera o tempo de início de ação relativamente lento do midazolam (quando dosado de acordo com as recomendações de bula) e, principalmente, reduz o nível de nervosismo dos pacientes enquanto aguardam o início da sedação.

A meia-vida extremamente curta do remimazolam e seu metabólito primário inativo garantem uma recuperação rápida e previsível da sedação em poucos minutos após a conclusão do procedimento. Os pacientes recuperam suas funções cognitivas mais cedo do que com o midazolam e os profissionais de saúde podem planejar sua agenda diária com maior previsibilidade e confiabilidade.

Ao contrário de outros benzodiazepínicos (por exemplo, midazolam), o remimazolam é rapidamente hidrolisado pela CES-1 e não apresenta inte

ações significativas com as vias metabólicas do CYP ou transportadores de fármacos, resultando em um baixo potencial para interações medicamentosas e um perfil de recuperação mais previsível do que o midazolam.

Nenhum dos ensaios clínicos com remimazolam revelou riscos que seriam novos ou inesperados para um benzodiazepínico. É importante ressaltar que o remimazolam tem menor impacto sobre reações adversas cardiorrespiratórias, como hipotensão, hipóxia e bradicardia, do que o midazolam.

A avaliação dos sinais vitais durante diferentes estágios de sedação com remimazolam não revelou correlação entre a profundidade da sedação e alterações adversas nos sinais vitais. Além disso, os sinais vitais, em particular a saturação de oxigênio e a frequência respiratória, permaneceram muito estáveis durante os diferentes estágios de sedação, resultando em maior confiança tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde. Se necessário, os efeitos sedativos do remimazolam podem ser revertidos rapidamente com o antagonista benzodiazepínico flumazenil. Essas características estabelecem uma importante vantagem de segurança, em particular em comparação com o propofol e seu índice terapêutico bastante estreito, onde alterações adversas nos sinais vitais são frequentemente observadas e não há agente de reversão disponível.

O regime de dose em bolus/reforço do remimazolam, independente do peso corporal, é fácil de usar e minimiza erros de dosagem. Ele permite flexibilidade para abranger procedimentos de várias durações, tanto na quantidade quanto no momento de cada dose, para otimizar os efeitos sedativos, minimizando os riscos, por exemplo, em pacientes idosos ou debilitados. Todos os estudos de Fase 3 demonstraram que o remimazolam pode ser administrado com segurança. Essas propriedades representam benefícios significativos para os pacientes, bem como para os profissionais de saúde, e oferecem uma alternativa razoável a outros agentes sedativos padrão atualmente disponíveis, como o midazolam e o propofol.

4.2 Anestesia Geral

A segurança e a eficácia do remimazolam para anestesia geral foram investigadas em 6 estudos clínicos dedicados.

4.2.1 Desenho dos Estudos

Dos 6 estudos conduzidos com remimazolam, houve 2 estudos de Fase II e 4 de Fase III. Quatro dos 6 estudos foram randomizados e controlados versus propofol. Após consulta e em concordância com as autoridades regulatórias, nenhum desses estudos foi duplo-cego devido à aparência visual diferente do propofol e à impossibilidade de mascarar todos os equipamentos de infusão, incluindo todas as linhas intravenosas.

Tabela 7: Estudos de Eficácia de Remimazolam em Anestesia Geral

Tabela 6. Estudos de Eficácia de Remimazolam em Anestesia Geral			
Estudo	Fase	Tipo de Procedimento	Comparador
ONO-2745-03	2	Cirurgias mistas	nenhum
CNS7056-010	2	Cirurgias Cardíacas	Propofol/Sevoflurano
CNS7056-011	3	Cirurgias Cardíacas	Propofol
CNS7056-022	3	Cirurgias mistas (ASA III/IV)	Propofol
ONO-2745-05	3	Cirurgias Mistas (ASA I/II)	Propofol
ONO-2745-06	3	Cirurgias Mistas (ASA III/IV)	nenhum

Fontes: Cristália. Dados em arquivo.44

Na maioria dos ensaios clínicos com anestesia geral, o remifentanil foi coadministrado desde antes até o final da cirurgia. Além disso, um bloqueador neuromuscular foi utilizado após a perda de consciência para facilitar a intubação.

4.2.2 Objetivos e Resultados

4.2.2.1 Desfecho Primário – Sucesso do procedimento

Em todos os ensaios de eficácia, o desfecho primário de eficácia visava capturar o sucesso da anestesia (seja em perfil do paciente ou em nível do ensaio, em comparação com o propofol). Levando em consideração que a anestesia não é um ato curativo por si só, mas sim facilita procedimentos cirúrgicos clinicamente indicados; e, o sucesso da anestesia é um desfecho clínico altamente relevante.

Foram utilizados dois métodos principais para avaliar o sucesso da anestesia⁴⁴:

- Uso de um dispositivo de monitoramento de EEG (atividade elétrica cerebral), como NCI (índice de Narcotrend) ou BIS (índice bispectral)
- Uso de julgamento clínico/critérios como ausência de despertar, recordação e movimento corporal ou não necessidade de sedação de resgate

Os dois principais estudos de fase 3 utilizaram diferentes desfechos primários para avaliar a eficácia do remimazolam na indução e manutenção da anestesia geral:

- CNS7056-022: A porcentagem de tempo com NCI ≤ 60 durante a fase de manutenção da anestesia geral, definida como o tempo entre a primeira incisão na pele e a conclusão da última sutura na pele.
- ONO-2745-05: O produto em investigação foi considerado “Eficaz” se todas as 3 variáveis estivessem ausentes: Despertar ou recordação intraoperatórios, Necessidade de sedação de resgate com outros sedativos e Movimento corporal.

Tabela 8. Desfechos Primários de estudos Clínicos Pivotaes.

	CNS7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ⁶ ¹	PROP	RMZ ⁶ ²	RMZ ¹² ³	PROP
Capacidade como anestésico geral	-	-	100%	100%	100%
Tempo Médio NCI ≤ 60	95%	99%	-	-	-

Fonte: Bula do medicamento. Byfavo (Remimazolam).³²

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

Enquanto um dos desfechos se baseia em medições mais objetivas, o outro utiliza o julgamento clínico, mantendo-se assim próximo da prática clínica. Ambos permitem uma visão complementar sobre a capacidade geral do remimazolam em manter a anestesia geral.⁴⁴

No estudo de Fase II CNS7056-010 em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, o sucesso foi definido como a ausência de necessidade de medicação de resgate. O estudo ONO-2745-06, conduzido em pacientes ASA III, utilizou a mesma definição do estudo pivotal ONO-2745-05. No estudo CNS7056-011, interrompido prematuramente, o desfecho primário foi definido como a proporção de pacientes com NCI de 60 ou menos durante pelo menos 85% do tempo de manutenção e sem administração de medicação sedativa de resgate.⁴⁴

No estudo europeu de Fase III CNS7056-022, um desfecho secundário chave foi introduzido para estabelecer uma segurança superior em comparação ao propofol no que diz respeito à estabilidade hemodinâmica.⁴⁴

4.2.2.2 Desfechos Secundários – as fases da anestesia geral

Os desfechos secundários em todos os ensaios de eficácia foram introduzidos para caracterizar as três fases da anestesia geral⁴⁴:

- Desfechos de início: tempo até a perda de consciência
- Desfechos de manutenção: BIS e NCI; necessidade de sedativos de resgate, despertar intraoperatório ou recordação
- Desfechos de recuperação: tempo até o despertar, tempo até a extubação e tempo até a orientação (por exemplo, no tempo ou no espaço)

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 hipotensores, conforme analisado por análise fatorial comum.⁴⁴

Tabela 9: 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 Média ± Desvio padrão IC 95% Mediana (mínimo, máximo)	6.62 ± 6.604 (5.83 to 7.41) 5 (2, 10)	8.55 ± 8.944 (6.75 a 10.4) 6 (3, 11)
Diferença das médias dos mínimos quadrados entre os tratamentos (IC 95%)	1.9292 (0.2209 – 3.6375)	
Uso de norepinefrina Bolus ou infusão de norepinefrina ou infusão contínua durante 2 minutos, número de eventos Média ± 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 norepinefrina Número de eventos Média ± 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)	

1ME = medicamento experimental; PAM = pressão arterial média; IC: Intervalo de confiança.

Fonte: Bula do medicamento. Byfavo (Remimazolam).32

O perfil de início e recuperação do remimazolam caracterizou-se por desfechos secundários de tempo até o 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 10).³²

Tabela 10: Desfechos de indução e recuperação em ensaios clínicos de fase 3.

Tempo médio	CNS 7056-022		ONO-2745-05		
	RMZ ¹	PROP ⁴	RMZ ⁶	RMZ ¹²	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; Max	NA	NA	24; 165 s	30; 170 s	17; 280 s
Desfechos de recuperação					
Tempo entre o fim da administração do ME* e:					
Extubação	12 min	11 min	15,5 min	18 min	12 min
Pacientes (n)	263	95	150	150	75
IC 95%	11 – 13 min	10 – 12 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	8; 18 min	8; 18 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 104 min	2; 58 min	3; 42 min
- Despertar [#]	15 min	12 min	12 min	12 min	10 min
Pacientes (n)	267	95	150	150	75
IC 95%	13 – 17 min	10 – 13 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	9; 26 min	8; 16 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	1; 87 min	0; 50 min	0; 24 min
Orientação ^{##}	54 min	30 min	21 min	21 min	14 min
Pacientes (n)	262	95	149	149	75
IC 95%	47 – 61 min	27 – 33 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	31; 88 min	22; 48 min	NA	NA	NA
Min; Max	NA	NA	3; 106 min	2; 125 min	4; 86 min
Pontuação de Aldrete modificado ≥ 9	53 min	37 min			
Pacientes (n)	260	94			
IC 95%	44 – 58 min	28 – 45 min	NA	NA	NA
Q1; Q3	30; 98 min	21; 88 min			
...Min; Max	NA	NA			
Alta da sala de operação			25 min	25 min	16 min
Pacientes (n)			150	150	75
IC 95%	NA	NA	NA	NA	NA
Q1; Q3			NA	NA	NA
Min; Max			4; 144 min	5; 125 min	5; 87 min

Doses de indução remimazolam (1) 6 mg/min, (2) 6 mg/kg/h ou (3) 12 mg/kg/h, (4) dose de propofol equipotente ao remimazolam

#ONO-2745-05: abertura dos olhos; CNS7056-022: resposta ao comando verbal ((MOAA/S $\geq$ 4)

ONO-2745-05: informando data de nascimento; CNS7056-022: orientação para lugar, tempo, situação e pessoa

* Medicamento experimental

Fonte: Bula do medicamento. Byfavo (Remimazolam).³²

Do ponto de vista da eficácia, o remimazolam foi concebido com a ideia de um metabolismo rápido e previsível para um metabólito inativo e, portanto, oferecer características de início e término de ação melhoradas em comparação com todos os outros benzodiazepínicos. Como o propofol é de longe o anestésico mais utilizado para anestesia intravenosa total, a principal comparação foi feita com este fármaco. Do ponto de vista da eficácia, o propofol é um anestésico quase ideal. Ele oferece anestesia suficiente na grande maioria dos pacientes e tem início e término de ação rápidos. Por esse motivo, todas as comparações foram planejadas para demonstrar não inferioridade (desfecho primário).⁴⁴

A vantagem do remimazolam reside em seu baixo impacto na estabilidade hemodinâmica e, para comprovar essa vantagem, desfechos específicos foram definidos, os quais são discutidos principalmente na seção de segurança.³²

4.2.2.3 Segurança Clínica

A incidência de eventos adversos emergentes do tratamento nos estudos controlados com propofol foi de 90,7% nos grupos de remimazolam de baixa dose de indução, 83,7% nos grupos de remimazolam de alta dose de indução e 92,5% nos grupos de propofol. Particularmente, a incidência de eventos adversos hemodinâmicos foi menor para os grupos de dose de remimazolam em comparação com os grupos de propofol.³²

4.2.2.3.1 Estabilidade Hemodinâmica

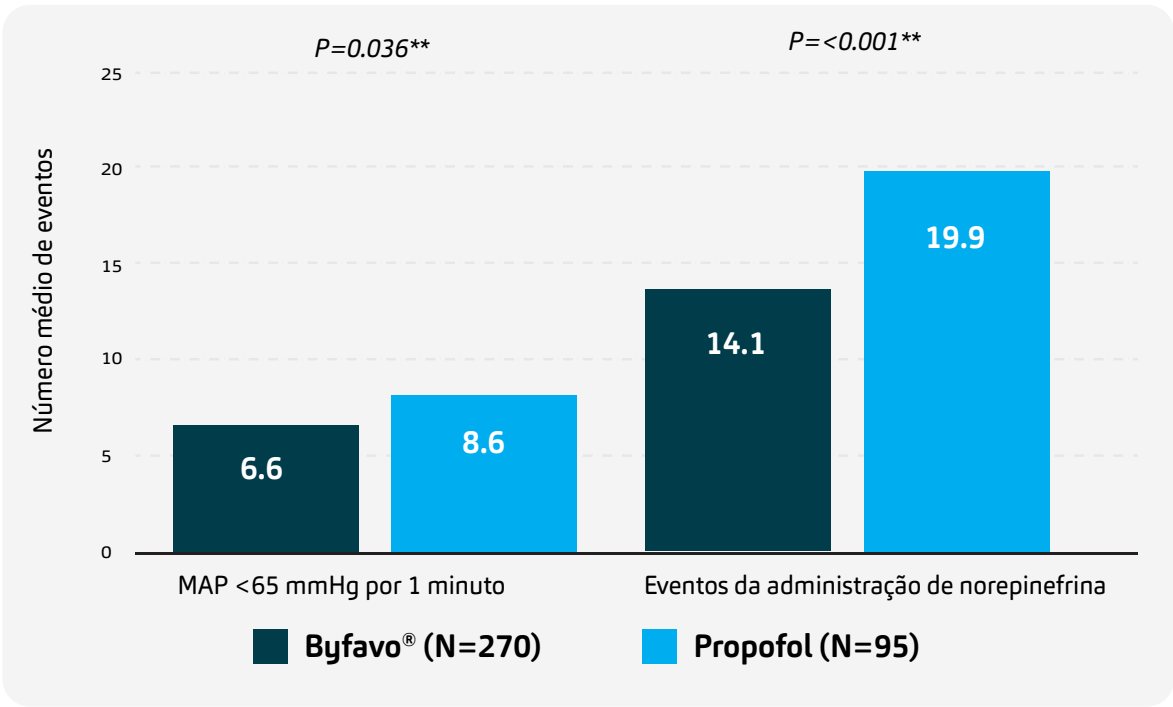
A estabilidade hemodinâmica foi avaliada sistematicamente como parte de todos os ensaios clínicos em anestesia geral. A pressão arterial média foi monitorada continuamente, assim como o uso de fármacos vasopressores. Em ensaios controlados, o remimazolam demonstrou menor instabilidade hemodinâmica em comparação ao propofol. O estudo CNS7056-022 foi especificamente projetado e dimensionado para demonstrar uma vantagem do remimazolam sobre o propofol em relação à estabilidade hemodinâmica, ou seja, redução do tempo e da extensão da PAM < 65 mmHg e/ou diminuição do consumo de fármacos vasopressores.⁴⁴ A hipotensão tem se mostrado um fator de risco para morbidade pós-operatória (por exemplo, falência de órgãos) ou mortalidade.^{46,47} Uma queda da PAM abaixo de 65 mmHg tem sido considerada um limiar crítico.⁴⁸ Embora os vasopressores sejam frequentemente eficazes para restaurar a PAM para níveis acima de 65 mmHg, seu uso constitui um risco por si só.⁴⁹

Maleczek et col, 2024 em seu estudo intitulado de “Definição de hipotensão intraoperatória clinicamente relevante: uma abordagem baseada em dados”,m uma coorte final consistiu em 65.454 pacientes, demonstrou que a níveis pressóricos menores que 55-65mmHg por um minuto ou minutos cumulativos de hipotensão, estão correlacionados com aumento da mortalidade em 30 dias após procedimento, aumentam o tempo de internação assim como o tempo de permanência na sala de recuperação pós operatória.⁵⁰

No Estudo Fase 3 que avaliou os eventos hipotensivos, Fechner et col, 2024, demonstraram que o número de eventos hipotensivos pós-indução (PAM < 65 mmHg por 1 min) e a administração de noradrenalina foram significativamente menores em pacientes recebendo remimazolam do que aqueles recebendo propofol. a dose administrada de noradrenalina também foi significativamente maior em pacientes recebendo propofol.⁵¹

Figura 6: Desfecho secundário.

Número médio de eventos de hipotensão pós-indução* desde o início do medicamento em teste até 15 minutos após a primeira incisão na pele



Fonte: Adaptado de Fechner et al, 2024.51
*Pós-indução, desde o início do medicamento até a incisão na pele. Comparado ao propofol.

Demonstrando assim, a importância no remimazolam na estabilidade hemodinâmica durante a anestesia.

Tabela 11. Resumo dos Estudos de Desenvolvimento para Sedação

Estudo	Fase de Desenvolvimento	Procedimento/ População	Número de Pacientes (n)	Comparador	Objetivos	Principais Achados
CNS7056-010	II	Cirurgia cardíaca com CEC*	90	Propofol + sevoflurano (n30)	Comparar Eficácia/ Segurança	Indução rápida, recuperação previsível, seguro
CNS7056-011	II	Cirurgia geral	~50	-	Avaliar Eficácia/ Segurança	Dados complementares de fase II
CNS7056-022	III	cirurgia eletiva/ ASA III/IV	425	Propofol	Não inferioridade (Eficácia); Superioridade Hemodinâmica	Eficácia Similar maior estabilidade cardiovascular
ONO-2745-03	Ila	Japoneses (idosos e não idosos)	85	-	Exploratório de dose	Definição de doses seguras, boa tolerância
ONO-2745-05	Ilb/III	Cirurgia geral (Japão)	391	Propofol	Não inferioridade (Eficácia)	Eficácia Similar estabilidade hemodinâmica
ONO-2745-06	II	ASA III+ (Japão)	67	-	Eficácia em pacientes graves	Alta taxa de eficácia, seguro em ASA III

*CEC: circulação extra-corpórea
Fonte: Cristália. Dados em arquivo.⁴⁴

4.2.3 Conclusão

Contexto Terapêutico

O remimazolam é um novo benzodiazepínico intravenoso de ação ultracurta para uso na indução e manutenção da anestesia geral para auxiliar cirurgias ou intervenções de diferentes tipos.

Assim como outros hipnóticos/anestésicos usados em anestesia geral, o remimazolam não se destina a curar uma doença, mas sim a facilitar cirurgias com indicação médica.

Avaliação de Benefício-Risco

O remimazolam apresenta um perfil adequado para uso na indução e manutenção da anestesia geral.

Indução

Suas características de início de ação permitem uma perda rápida e suave da consciência, possibilitando o início da cirurgia logo em seguida. Nesse aspecto, o remimazolam demonstrou ser comparável ao propofol (quando comparado diretamente) e ao sevoflurano (quando comparado a dados publicados). É importante ressaltar que a indução da anestesia é frequentemente acompanhada de hipotensão, principalmente quando se utiliza propofol. Isso é especialmente verdadeiro para pacientes mais vulneráveis, como idosos, ASA III/IV ou aqueles com histórico de hipertensão. A hipotensão foi menor com o remimazolam em comparação ao propofol. Além disso, a dor durante a infusão, relatada por pacientes que receberam propofol após a cirurgia, é significativamente menos comum com o remimazolam, tornando-o potencialmente mais favorável para os pacientes.

Manutenção

A meia-vida curta do remimazolam e seu metabólito primário inativo garantem a manutenção adequada da anestesia geral (ou seja, sem acúmulo do fármaco original e/ou de um metabólito ativo). O sucesso da anestesia foi próximo a 100% nas análises integradas dos 6 ensaios clínicos realizados com remimazolam. A profundidade da anestesia pôde ser regulada de forma suficiente, como evidenciado pela monitorização cerebral (BIS e NCI) ou pela monitorização clínica (por exemplo, avaliação da recordação pós-operatória, sinais de despertar). Também durante a manutenção da anestesia, a hipotensão foi menos frequente mesmo com o menor uso de vasopressores, com remimazolam em comparação com propofol.

Recuperação

Em consonância com sua alta depuração, a recuperação da anestesia com remimazolam foi normalmente rápida. Parâmetros de recuperação, como tempo para orientação no tempo e espaço, tempo para extubação ou tempo para resposta, foram ligeiramente mais longos (2-4 min) em comparação com o propofol, cuja relevância clínica pode não ser significativo. A incidência de eventos adversos relacionados à recuperação tardia da anestesia foi mais frequente com remimazolam em comparação com o propofol. Isso foi mais frequente em pacientes idosos e ASA III/IV. Uma dose média mais alta de remimazolam contribuiu para o risco de recuperação tardia. Isso pode ter sido afetado pela falta de experiência dos investigadores com o fármaco e, conseqüentemente, a sua cautela em reduzir a dose no final da cirurgia, como é feito rotineiramente com o propofol, contribuindo assim para a uma limitação dos resultados.

Náuseas e vômitos pós-operatórios ocorreram com uma frequência ligeiramente maior com o remimazolam em comparação com o propofol, mas ainda assim com uma frequência muito menor quando comparados com os valores publicados para anestésicos inalatórios, confirmando a vantagem da anestesia intravenosa total neste aspeto.

Além disso, a hipotensão no período de recuperação pós-operatória foi novamente menor com o remimazolam em comparação com o propofol.

Ao contrário de outros benzodiazepinas (por exemplo, midazolam), o remimazolam é rapidamente hidrolisado pela CES-1 e não apresenta interações significativas com as vias metabólicas do CYP ou com os transportadores de fármacos, resultando num baixo potencial de interações medicamentosas. Esta é uma vantagem importante em situações de utilização de múltiplos fármacos, como em cirurgias e anestesia geral, ou em pacientes ASA III/IV com várias medicações concomitantes para tratar as suas doenças subjacentes.

Nenhum dos ensaios clínicos com remimazolam revelou riscos que seriam novos ou inesperados para um benzodiazepínico. É importante ressaltar que o remimazolam tem efeitos menores sobre reações adversas cardiorrespiratórias, como hipotensão, hipóxia e bradicardia, do que o propofol. Se necessário, os efeitos sedativos do remimazolam podem ser rapidamente revertidos com o antagonista benzodiazepínico flumazenil. Essas características representam uma importante vantagem em termos de segurança, em particular em comparação com o propofol, para o qual não existe um agente de reversão disponível.

O regime de dosagem do remimazolam, independente do peso corporal, é fácil de usar e minimiza os erros de dosagem, uma vez que quaisquer falhas de cálculos que traduzam determinadas taxas de infusão ou doses equivocadas para o peso corporal, podem se tornar um viés ocasionando sobre ou subtratamento ao paciente.

Essas propriedades representam benefícios significativos, principalmente para a segurança dos pacientes, e oferecem uma boa alternativa a outros anestésicos padrão atualmente disponíveis, como o propofol ou o sevoflurano.

No geral, a avaliação de risco-benefício do remimazolam é considerada positiva para a indicação pretendida de “indução e manutenção da anestesia geral”.

5. Referências Bibliográficas

1. Pambianco D, Cash B. New horizons for sedation: the ultrashort acting benzodiazepine remimazolam. *Tech Gastrointest Endosc.* 2016;18:22-28.
2. Barends CRM, Absalom AR, Struys MMR. Drug selection for ambulatory procedural sedation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(6):673-678.
3. Cohen LB, Delegge MH, Aisenberg J, et al. AGA institute review of endoscopic sedation. *Gastroenterology.* 2007;133:675-701.
4. Williams MR, McKeown A, Dexter F. Efficacy outcome measures for procedural sedation clinical trials in adults: an ACTION systemic review. *Anesth Analg.* 2016;122(1):152-170.
5. Sneyd JR, Gambus PL, Rigby-Jones AE. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2021 Jul;127(1):41-55.
6. dos C. Anestesia [Internet]. Wikipedia.org. Fundação Wikimedia, Inc.; 2005. Available from: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Anestesia>
7. Medline Plus. Anesthesia [Internet]. Medlineplus.gov. National Library of Medicine; 2018. Available from: <https://medlineplus.gov/anesthesia.html>
8. Date A, Bashir K, Uddin A, Nigam C. Differences between natural sleep and the anesthetic state. *Future Sci OA.* 2020 Nov 30:FSO664.
9. Falk, SA. Overview of Anesthesia. UpToDate [Internet], Jones SB, Nussmeier NA. Uptodate.com. 2025 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-anesthesia?search=general%20anesthesia&source=sea...>
10. American Society of Anesthesiologists. Made for This Moment | Anesthesia, Pain Management & Surgery [Internet]. Made for This Moment | Anesthesia, Pain Management & Surgery. 2024. Available from: <https://madeforthismoment.asahq.org/anesthesia-101/types-of-anesthesia/>
11. Statement on Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia [Internet]. www.asahq.org. 2024. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>
12. Shavit I, Keidan I, Augarten A. The practice of pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2006 Oct;13(5):270-5.
13. Made For This Moment | Anesthesia, Pain Management & Surgery [Internet]. Made For This Moment | Anesthesia, Pain Management & Surgery. 2024. Available from: <https://madeforthismoment.asahq.org/anesthesia-101/types-of-anesthesia/ivmonitored-sedation/>
14. Ramalho CE, Bretas PMC, Schvartsman C, Reis AG. Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. *J Pediatr (Rio J).* 2017 Nov-Dec;93 Suppl 1:2-18. doi: 10.1016/j.jped.2017.07.009.
15. Benzoni T, Cascella M. Procedural Sedation [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551685/>
16. Wesolowski AM, Zaccagnino MP, Malapero RJ, Kaye AD, Urman RD. Remimazolam: pharmacologic considerations and clinical role in anesthesiology. *Pharmacotherapy.* 2016;36(9):1021-1027.
17. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1246-1258.
18. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, Devereaux PJ, Maron BA, Newby LK, de Jesus Perez V, Sessler DI, Wijeyesundera DN. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021 Nov 9;144(19):e287-e305.

19. Lee S, Islam N, Ladha KS, van Klei W, Wijeyesundera DN. Intraoperative Hypotension in Patients Having Major Noncardiac Surgery Under General Anesthesia: A Systematic Review of Blood Pressure Optimization Strategies. *Anesth Analg*. 2025 Jul 1;141(1):38-60
20. Laporta ML, Sprung J, Weingarten TN. Respiratory depression in the post-anesthesia care unit: Mayo Clinic experience. *Bosn J Basic Med Sci*. 2021 Apr 1;21(2):221-228.
21. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2009;103(Suppl 1):i41-i46.
22. Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Aug;33(4):506-511. doi:10.1097/ACO.0000000000000877. PMID: 32530890.
23. Kilpatrick GJ. Remimazolam: Non-Clinical and Clinical Profile of a New Sedative/Anesthetic Agent. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 20;12:690875
24. Tilbrook GS, Kilpatrick GJ. CNS 7056X, an ultra-short acting benzodiazepine: in vitro metabolism. *Anesthesiology*. 2006;105:1611.
25. Kilpatrick GJ, Wiard RP, Stafford JA, Feldman PL, Tilbrook GS. CNS 7056X, an ultra-short acting benzodiazepine: sedation profile in the rodent. *Anesthesiology*. 2006;105:A1609.
26. Mutter C, Rudolf G, Diemunsch PA, Tilbrook GS, Borgeat A. CNS 7056X an ultra-short acting benzodiazepine: pharmacokinetic and pharmacodynamic study in pig. *Anesthesiology*. 2006;105:A1610
27. Kilpatrick GJ, McIntyre MS, Cox RF, Stafford JA, Pacofsky GJ, Lovell GG, et al. CNS 7056: a novel ultra-short-acting benzodiazepine. *Anesthesiology*. 2007;107(1):60-66.
28. Hu Q, Liu X, Wen C, Li D, Lei X. Remimazolam: An Updated Review of a New Sedative and Anaesthetic. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Nov 15;16:3957-3974
29. Kim KM. Remimazolam: pharmacological characteristics and clinical applications in anesthesiology. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2022 Jan;17(1):1-11
30. Byfavo | European Medicines Agency [Internet]. www.ema.europa.eu. [cited 2025 Nov4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/byfavo>
31. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Anvisa.gov.br. 2025 [cited 2025 Nov 4]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3592919>
32. Byfavo® (besilato de remimazolam). Bula do medicamento. Nº Reg.102980609
33. Sneyd JR. Remimazolam – current status, opportunities and challenges. *Anesthesiol Perioper Sci*. 2023;1:25. doi:10.1007/s44254-023-00021-7
34. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;16(Suppl 1):11S-16S.
35. Remimazolam [Internet]. go.drugbank.com. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12404>
36. Le J. Metabolismo de Fármacos [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2022. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/metabolis...>
37. Remimazolam: considerações sobre a segurança do paciente de um novo medicamento que altera a prática na medicina perioperatória [Internet]. Anesthesia Patient Safety Foundation. 2024. Available from: <https://www.apsf.org/pt-br/article/remimazolam-consideracoes-sobre-a-seguranca-do-paciente-de-um-no...>
38. Rex DK, Bhandari R, Desta T, DeMicco MP, Schaeffer C, Etzkorn K, et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing

colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018 Sep;88(3):427-437.e6.

39. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F, Ostroff R, Chen A, Akulian J, et al. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest*. 2019 Jan;155(1):137–46.

40. Rex DK, Bhandari R, Lorch DG, Meyers M, Schippers F, Bernstein D. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 5];53(1):94–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243567/>

41. Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, Winkle PJ, Pambianco DJ, Lees JP, et al. A Phase IIa, Randomized, Double-Blind Study of Remimazolam (CNS 7056) Versus Midazolam for Sedation in Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2021 Oct 16];120(4):771–80. Available from: <https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/pages/articleviewer.aspx?year=2015&issue=04000&article=00014&type=Fulltext>

42. Pambianco DJ, Borkett KM, Riff DS, Winkle PJ, Schwartz HI, Melson TI, et al. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016 May;83(5):984–92.

43. Dao Va, Schippers F, Stöhr T. Efficacy of remimazolam versus midazolam for procedural sedation: post hoc integrated analyses of three phase 3 clinical trials. *Endoscopy International Open*. 2022 Apr;10(04):E378–85.

44. Cristália. Dados em arquivo.

45. Doi M, Hirata N, Suzuki T, Morisaki H, Morimatsu H, Sakamoto A. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth*. 2020 Aug;34(4):491-501.

46. Krzych ŁJ, Pluta MP, Putowski Z, Czok M. Investigating Association between Intraoperative Hypotension and Postoperative Neurocognitive Disorders in NonCardiac Surgery: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2020 Sep 30;9(10):3183.

47. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, Plumb J, Mythen MG, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019 May;122(5):563-574.

48. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2017 Jan;126(1):47-65.

49. Vlessides M. Intra-op phenylephrine less benign than thought. *Anesthesiology News* September 13, 2021

50. Maleczek M, Laxar D, Geroldinger A, Gleiss A, Lichtenegger P, Kimberger O. Definition of clinically relevant intraoperative hypotension: A data-driven approach. *PLoS One*. 2024 Nov 1;19(11):e0312966.

51. Fechner J, K. El-Boghdadly, Spahn DR, Motsch J, M. M. R. F. Struys, O. Duranteau, et al. Anaesthetic efficacy and postinduction hypotension with remimazolam compared with propofol: a multicentre randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2024 Jan 14;

6. Bula

BYFAVO[®] É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

CONTRAINDICAÇÃO: EM CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE À BESILATO DE REMIMAZOLAM, A OUTRAS BENZODIAZEPINAS OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES. EM PACIENTES COM MIASTENIA GRAVIS INSTÁVEL. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** DEPRESSORES DO SNC E OPIOIDES. INCOMPATÍVEL COM SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO, SOLUÇÃO DE RINGER COM ACETATO, SOLUÇÃO DE RINGER BICABORNATADA PARA INFUSÃO E OUTRAS SOLUÇÕES ALCALINAS.

BYFAVO[®] (besilato de remimazolam) – Frasco-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 20 mg ou 50 mg. USO INTRAVENOSO. USO ADULTO. **INDICAÇÕES:** sedação em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico; indução e manutenção de anestesia geral em procedimentos cirúrgicos. **CONTRAINDICAÇÕES:** em casos de hipersensibilidade à besilato de remimazolam, a outras benzodiazepinas ou a qualquer um dos excipientes; em pacientes com miastenia gravis instável. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Reações adversas cardiorespiratórias foram notificadas (depressão respiratória, bradicardia e hipotensão). Pode estar associado a um aumento transitório da frequência cardíaca. Pequeno prolongamento do QTcF nos primeiros minutos após a administração. Atenção especial para pacientes idosos, pacientes com comprometimento da função respiratória e/ou cardíaca ou pacientes com um estado geral de saúde mais debilitado. *Uso concomitante de opioides:* pode resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Recomenda-se cautela. *Uso concomitante de depressores do SNC:* deve ser evitado pois tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos do remimazolam. *Uso crônico de benzodiazepínicos:* pode desenvolver tolerância aos efeitos sedativos/hipnóticos de Byfavo[®]. Pode ser necessário dose cumulativa maior. *Monitoramento:* deve ser administrado apenas por profissionais de saúde. Monitorar continuamente os sinais vitais durante a sedação e recuperação. *Amnésia:* pode causar amnésia anterógrada. Necessário avaliação médica antes da alta hospitalar. *Comprometimento hepático:* efeitos clínicos mais pronunciados e persistentes em pacientes com comprometimento hepático grave. Atenção especial quanto ao tempo de titulação das doses. *Miastenia gravis:* Cuidado especial. *Abuso de fármacos e dependência:* potencial indutor de abuso e dependência. Cuidado. *Delírio:* Não está claro se remimazolam pode causar ou contribuir para o risco de delírio pós-operatório. Utilizar a menor dose eficaz. *Reações paradoxais:* agitação, movimentos involuntários, hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação paroxística e agressão foram relatadas com benzodiazepínicos. Mais prováveis de ocorrer em idosos. *Prolongamento do efeito do fármaco:* Mais frequentes em pacientes idosos, naqueles com ASA III-IV e naqueles recebendo doses mais altas de remimazolam. Reações de hipersensibilidade: Contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao excipiente dextrana. Gravidez: utilizar quando o benefício justificar o risco potencial. Categoria de risco na gravidez: B. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Amamentação: 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.** *Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas:* não dirigir veículos ou operar máquinas até que o paciente esteja completamente recuperado. **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.** **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** *Farmacodinâmicas:* Depressores do SNC e opioides; incompatível com solução de ringer com lactato, solução de ringer com acetato, solução de ringer bicabornatada para infusão e outras soluções alcalinas. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** 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. Necessário monitorização contínua. Um medicamento para reversão dos efeitos sedativos das benzodiazepinas (flumazenil) deve estar imediatamente disponível para uso. *Sedação:* deve ser titulada individualmente para uma dose eficaz. *Anestesia:* deve ser individualizada com base na resposta do paciente e pré-medicação utilizada. *Indução da anestesia:* taxa de infusão deve ser ajustada para 6 mg/minuto. *Manutenção da anestesia:* infusão contínua; dose inicial de 1 mg/minuto. *Modo de administração:* Infusão contínua. Byfavo[®] 20 mg: Deve ser reconstituído, em condições assépticas, com 8,2 mL de solução injetável de cloreto de sódio (0,9%) antes da administração. 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. Para administração, a solução reconstituída deve ser posteriormente diluída. O volume apropriado 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. **REAÇÕES ADVERSAS:** *Muito comum:* Hipotensão. *Comuns:* Dor de cabeça, tontura. *Para mais informações, vide bula.* **SUPERDOSE:** Os sintomas são uma extensão das suas ações farmacológicas. Os sinais vitais do paciente devem ser monitorados e medidas de suporte devem ser iniciadas conforme indicado pelo estado clínico do paciente. O flumazenil é indicado para reversão completa ou parcial. **APRESENTAÇÃO:** Embalagens contendo 1, 5 ou 10 frascos-ampola de pó liofilizado para solução injetável de 20 mg ou 50 mg. **REGISTRADO E PRODUZIDO POR:** Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda. Itapira, São Paulo. CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Registro 1.0298.0609. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP n.º 10.446 - SAC: 0800 7011918 - n.º do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: *Vide Rótulo/Caixa.* **CLASSIFICAÇÃO: USO SOB PRESCRIÇÃO - O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA. USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MATERIAL DE AJUDA VISUAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE À CLASSE MÉDICA – PROIBIDA A ENTREGA.**