



Remimazolam/Byfavo^R
**Et - næsten- nyt
ultrakortvirkende
hypnotikum til sedation
og generel anæstesi**

Finn Vestergård

Afdelingslæge abdominal- og ØNH
Anæstesiafsnittene

Aalborg Universitetshospital

Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation
og generel anæstesi

Interessekonflikter

Honorarer fra PAION for oplæg på DASAIM og SSAI
kongresser I 2022



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Godkendt til procedurel sedation foråret 2022



Godkendt til GA foråret 2023



Remimazolam/ByfavoR

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation
og generel anæstesi

Har vi i virkeligheden brug for endnu et hypnotikum ?



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

- ... og hvad er der så galt med lidt propofol ?
- Det er hurtigt
- Det er behageligt
- Det er styrbart
- Det er billigt
- Uden propofol: ingen konvertering af 50 % af stationære til ambulante operationer.
- .. okay: det svier, kan inducerer svær hypotension, propofol infusions syndrome, svære masseter spasmer
- "Dann haben wir andere methoden...."



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

- **Thiomebumal**: hurtigt anslag, neuroprotektivt, histaminfrigørende, emetogent
- **Midazolam**: hæmodynamisk stabilt, lang T_{1/2}, mange interaktioner
- **Ketamin**: hæmodynamisk stabilt, antidepressivt, psykomimetisk, analgetisk
- **Ethomidat**: hæmodynamisk stabilt, styrbart, binyre suppresserende
- **Dexmedetomidine**: intermediær styrbarhed og hæmodynamisk stabilitet
- **Sevoflurane**: styrbart, supplerende analgetisk- og relakserende effekt, emetogent. negativt inotrop



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Results

We identified 252 randomized trials comprising 30,757 patients. *Mortality was higher in the propofol group than in the comparator group (760/14,754 [5.2%] vs. 682/16,003 [4.3%]); RR = 1.10; 95% confidence interval, 1.01–1.20; p = 0.03; I² = 0%; number needed to harm = 235), corresponding to a 98.4% probability of any increase in mortality. A statistically significant mortality increase in the propofol group was confirmed in subgroups of cardiac surgery, adult patients, volatile agent as comparator, large studies, and studies with low mortality in the comparator arm*

RESEARCH

Open Access

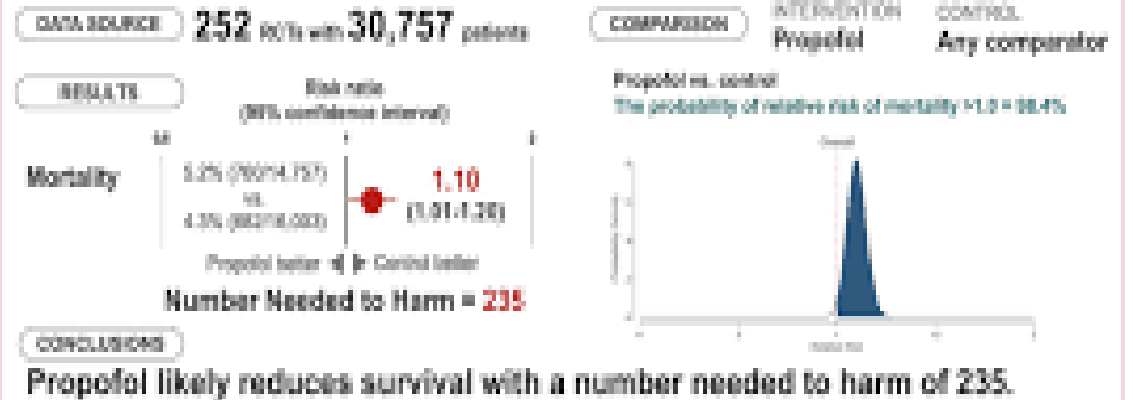


Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials

Yuki Kotani^{1,2†}, Alessandro Pruna^{3†}, Stefano Turf⁴, Giovanni Borghi⁵, Todd C. Lee⁶, Alberto Zangrillo^{1,2}, Giovanni Landoni^{1,2*} and Laura Pasin⁷

Graphical Abstract

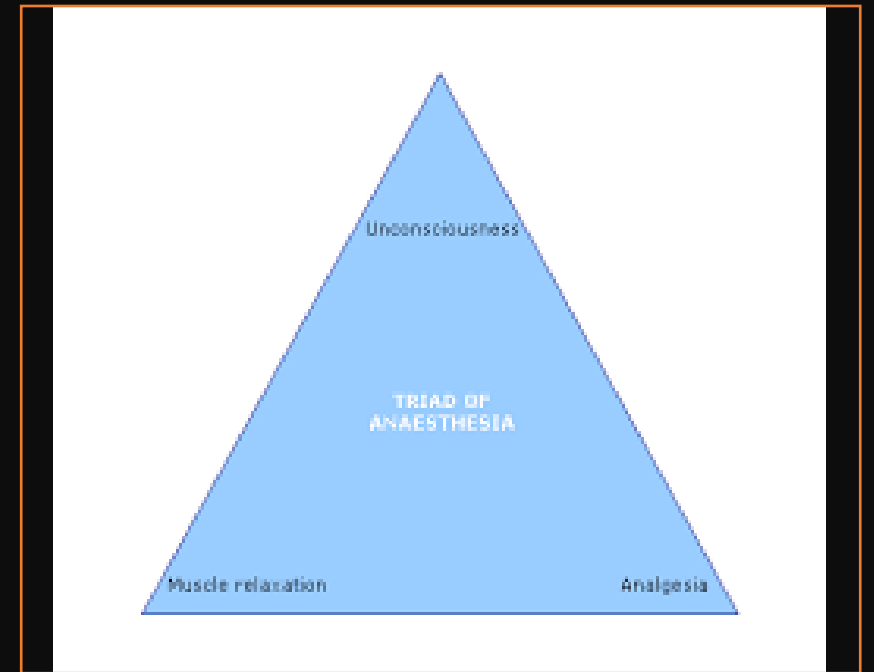
Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized trials



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Hvad er generel anæstesi egentlig ?



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten-

nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation
og generel anæstesi

Hvor kom den ide fra ?



Remimazolam/ByfavoR

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

William T G Morton udfører den første, dokumenterede generelle anæstesi d. 30/9 1846

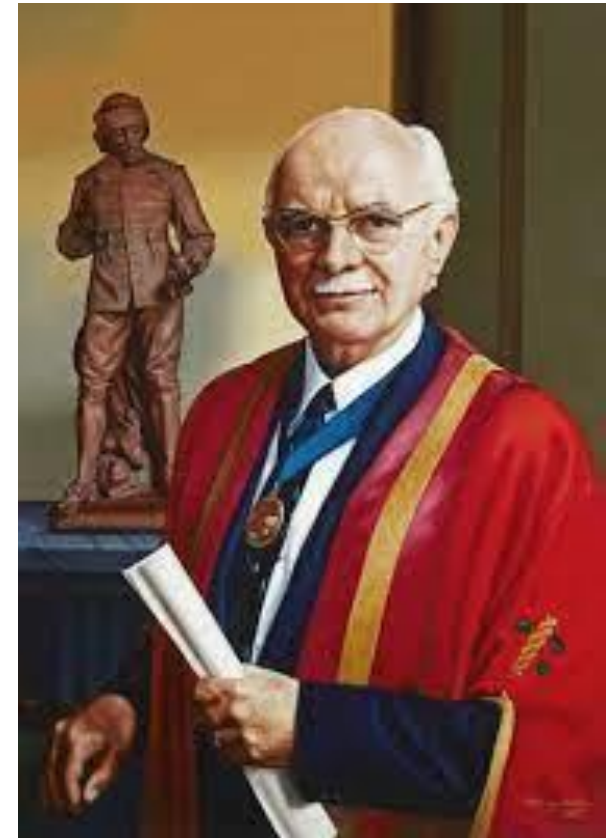


Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Thomas Cecil Gray introducerer ***balanceret anæstesi*** aka "The Liverpool Technique" i 1946, som alternativ til det forgangne århundrede enkeltstofs Inhalations anæstesi.

Balanceret anæstesi revolutionerer GA ved at bestå af flere farmaka, målrettet specifikke fysiologiske mål som f.x. søvn, immobilitet og analgesi ud fra devisen "***give as much as needed, but as little as necessary to avoid side effects***"

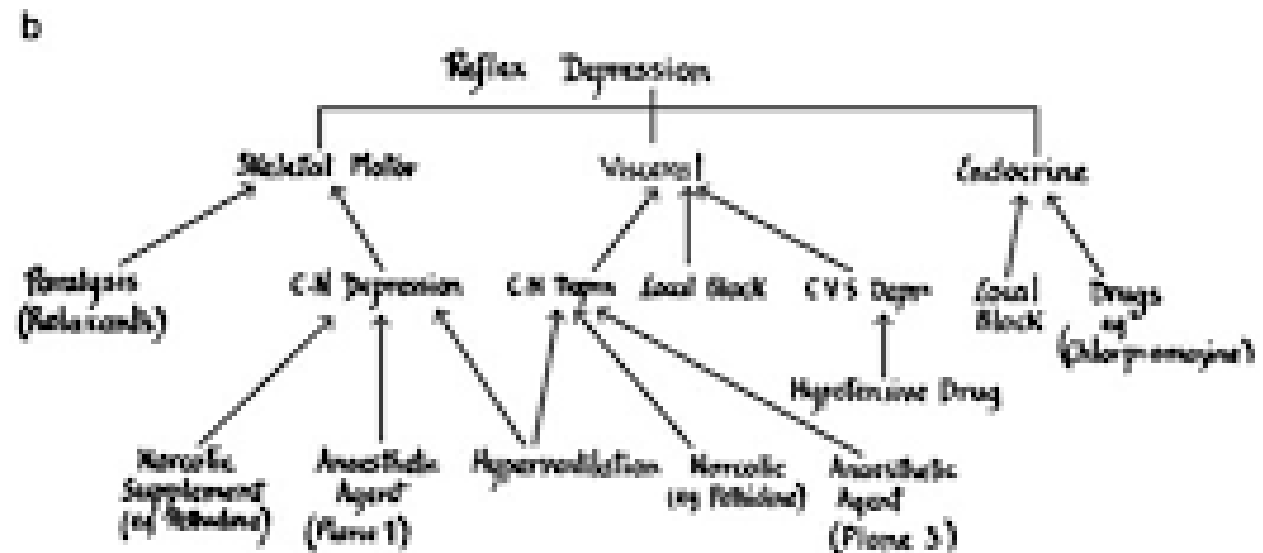
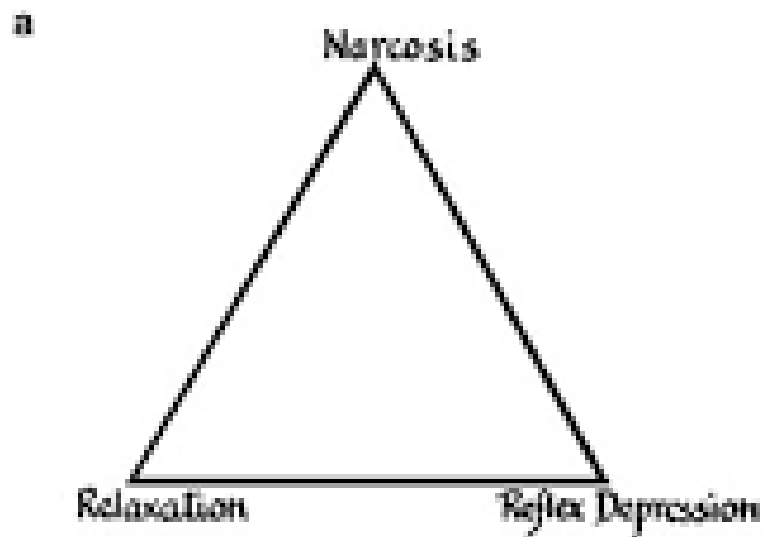


Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Skræmt af den omsiggribende intraoperative opiatindgift, modificerede Gray den anæstesiologiske triade ved at erstatte analgesi med refleksdæmpning fordi

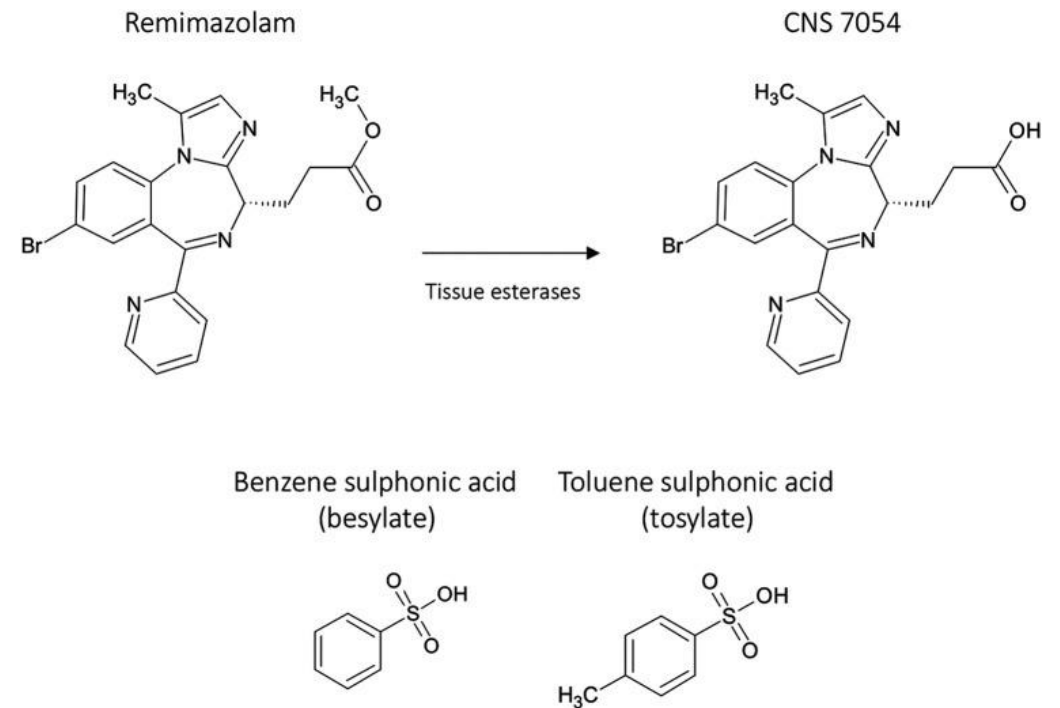
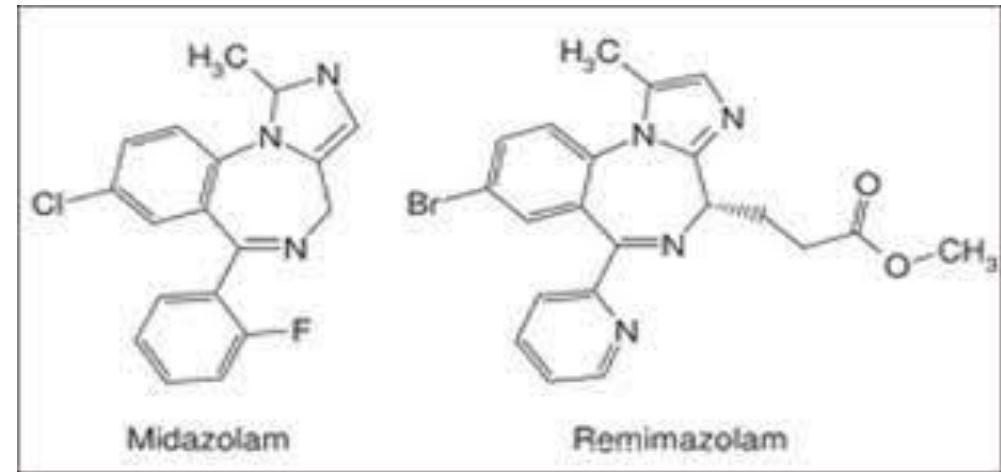
"When one is hypnotic/asleep, one cannot feel pain"



Remimazolam/Byfavo[®]
Et - næsten-
nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation
og generel anæstesi

Remimazolam

- Syntetiseret medio -90'erne af GSK
- Soft drug derivat af midazolam
- Nedbrydes kontinuert af vævsesteraser
- Patentet solgt til Paion i -00'erne
- Markedsført i Asien i 2020

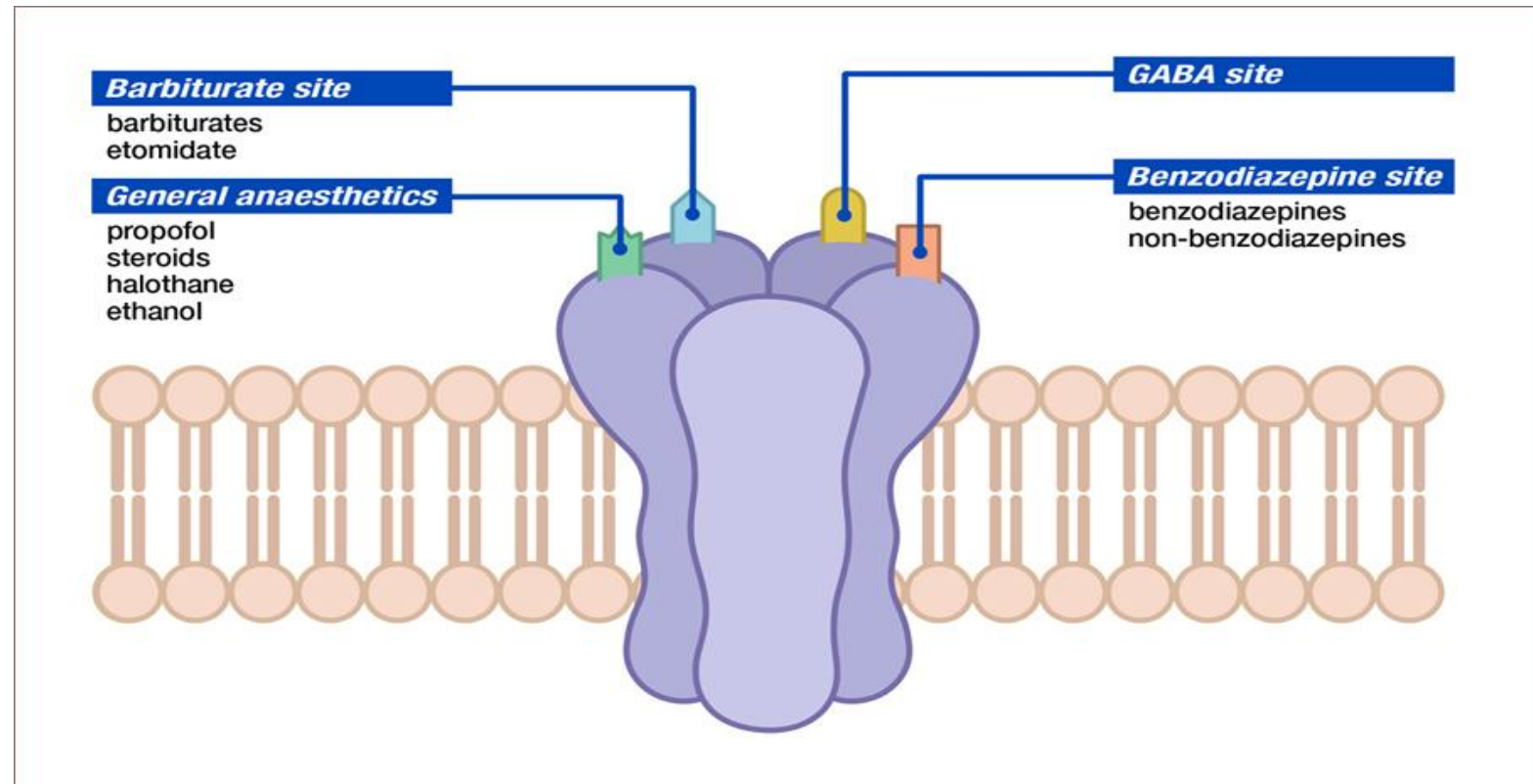


Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Remimazolam farmakodynamik

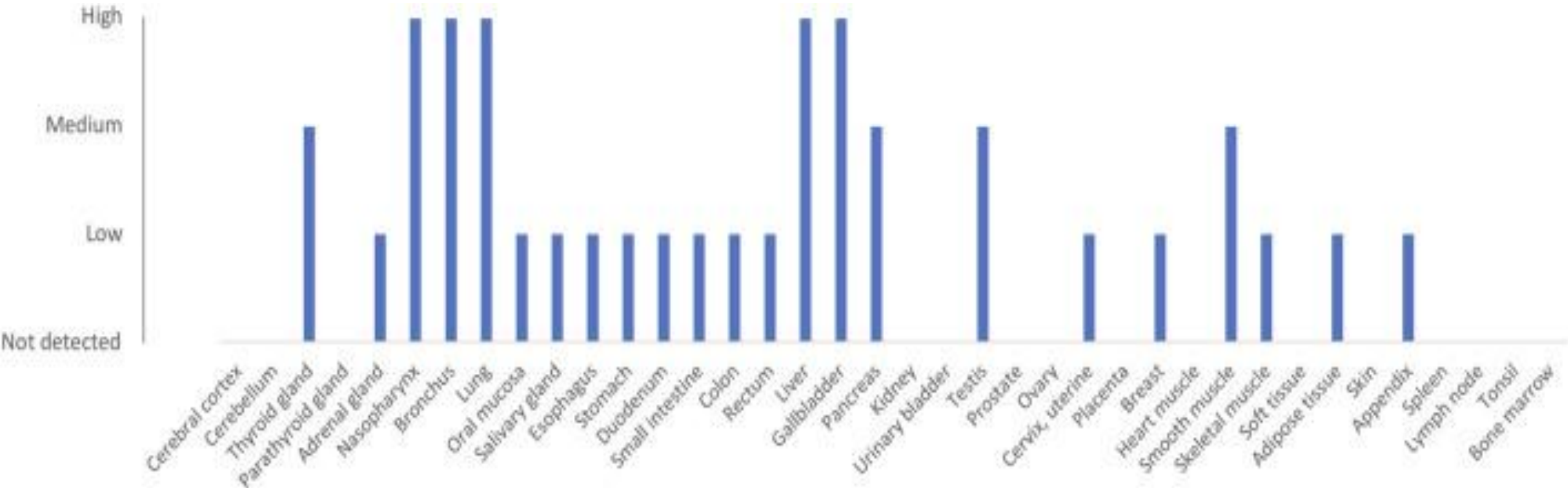
- GABA-alfa agonist
- CNS hæmning: sedation
anxiolyse
amnesi



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Organrelateret koncentrationen af carboxylesterase 1



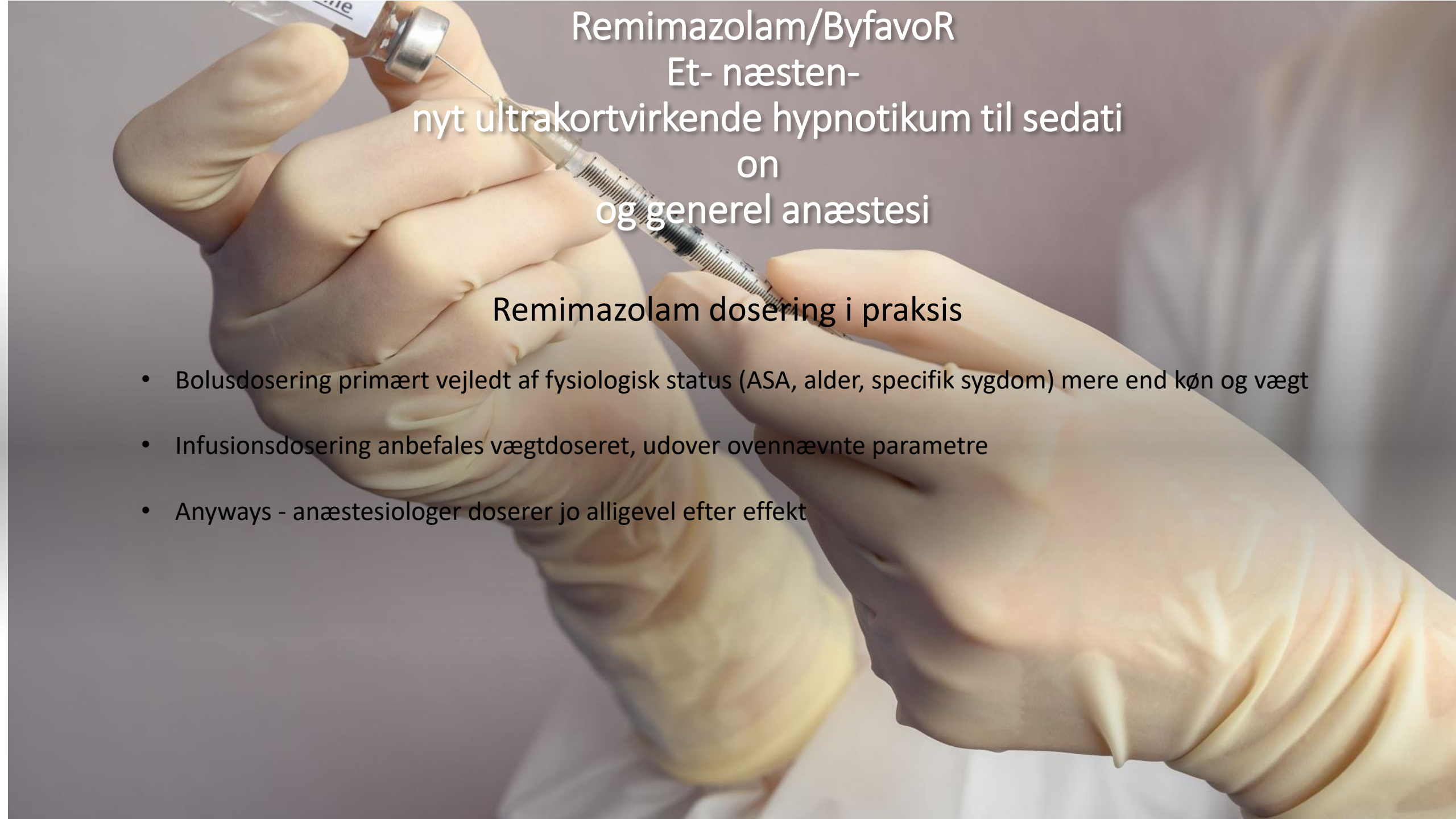
Derfor: risiko for forlænget remimazolam effekt v. betydende leversvigt (Child-Pugh > 3)

Remimazolam/ByfavoR

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Remimazolam farmakokinetik

- Nedbrydes kontinuert af vævsesterasen carboxylesterase 1
- Halveringstid: 8 – 11 min
- Reverteres fuldt af antagonistens flumazenil



Remimazolam/ByfavoR
Et- næsten-
nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedati
on
og generel anæstesi

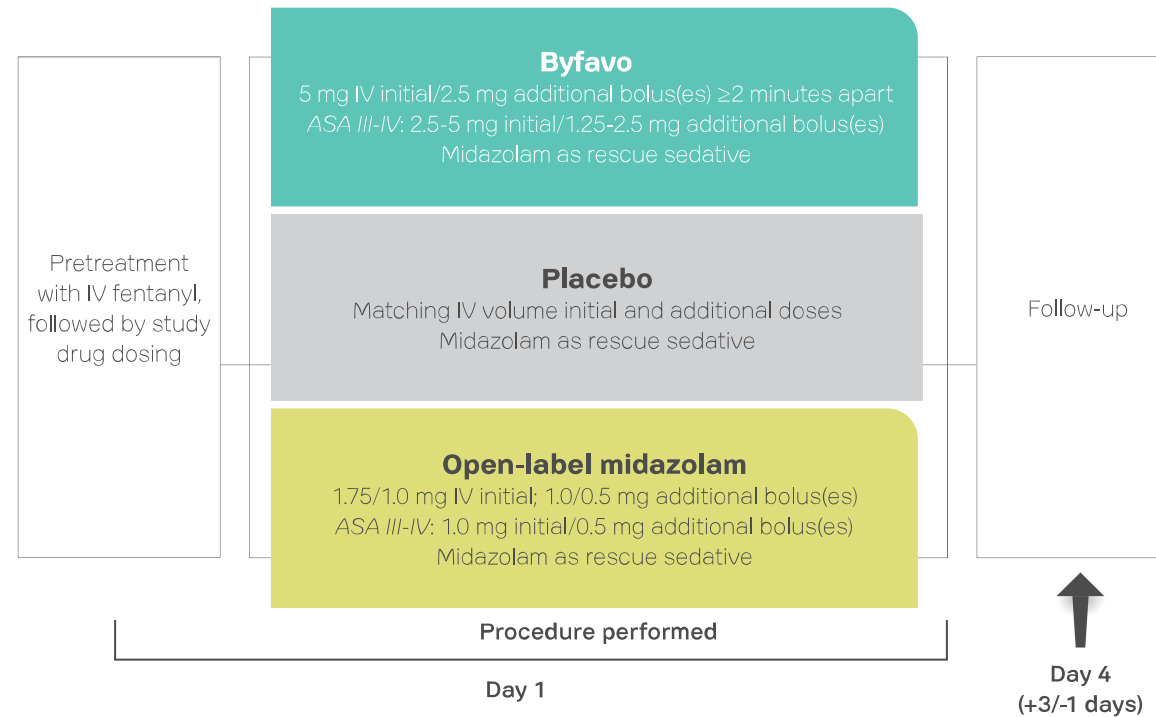
Remimazolam dosering i praksis

- Bolusdosering primært vejledt af fysiologisk status (ASA, alder, specifik sygdom) mere end køn og vægt
- Infusionsdosering anbefales vægtdoseret, udover ovennævnte parametre
- Anyways - anæstesiologer doserer jo alligevel efter effekt

Remimazolam/Byfavo

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Remimazolam: model for de 3 FDA godkendelsesstudier



Remimazolam/Byfavo

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

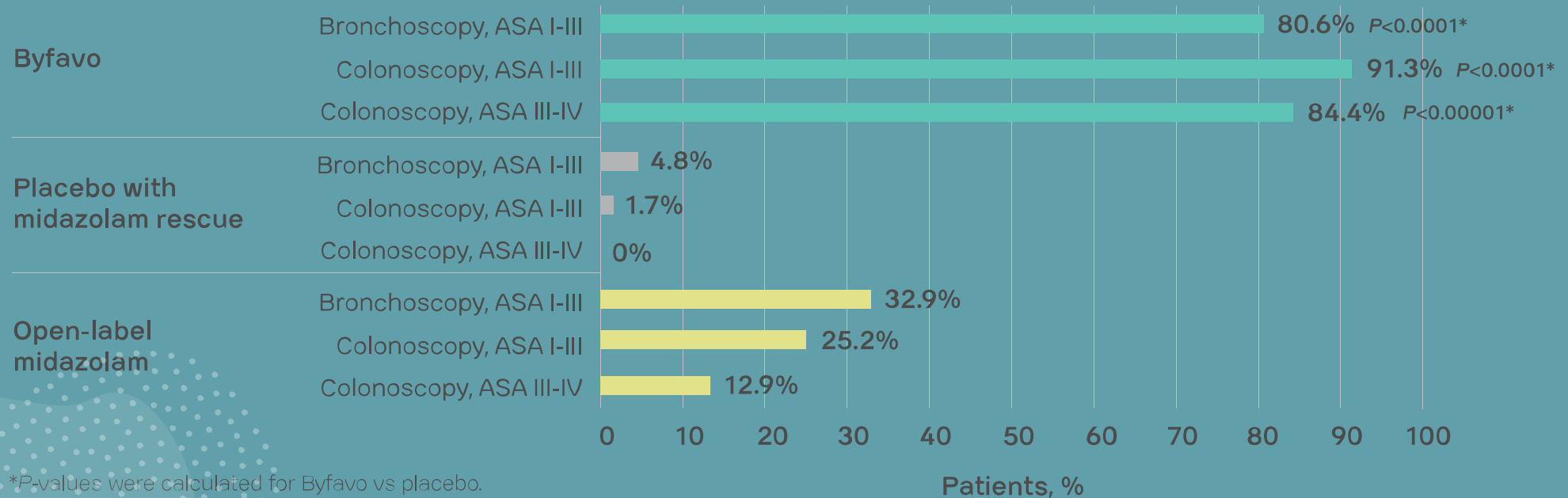
TABLE 1 | Trial Medication Dosing

Group	Trial Medication	Initial Dose	Top-up Dose
1 (N = 60)	Placebo	Placebo volume to match volume for 5.0 mg of remimazolam	Placebo volume to match volume for 2.5 mg of remimazolam
2 (N = 300)	Remimazolam	5.0 mg	2.5 mg
3 (N = 60)	Midazolam	1.75 mg for healthy adults < 60 y or 1.0 mg if > 60y, debilitated, or chronically ill	1.0 mg for healthy adults < 60 y or 0.5 mg if > 60 y, debilitated, or chronically ill

Remimazolam/Byfavo

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

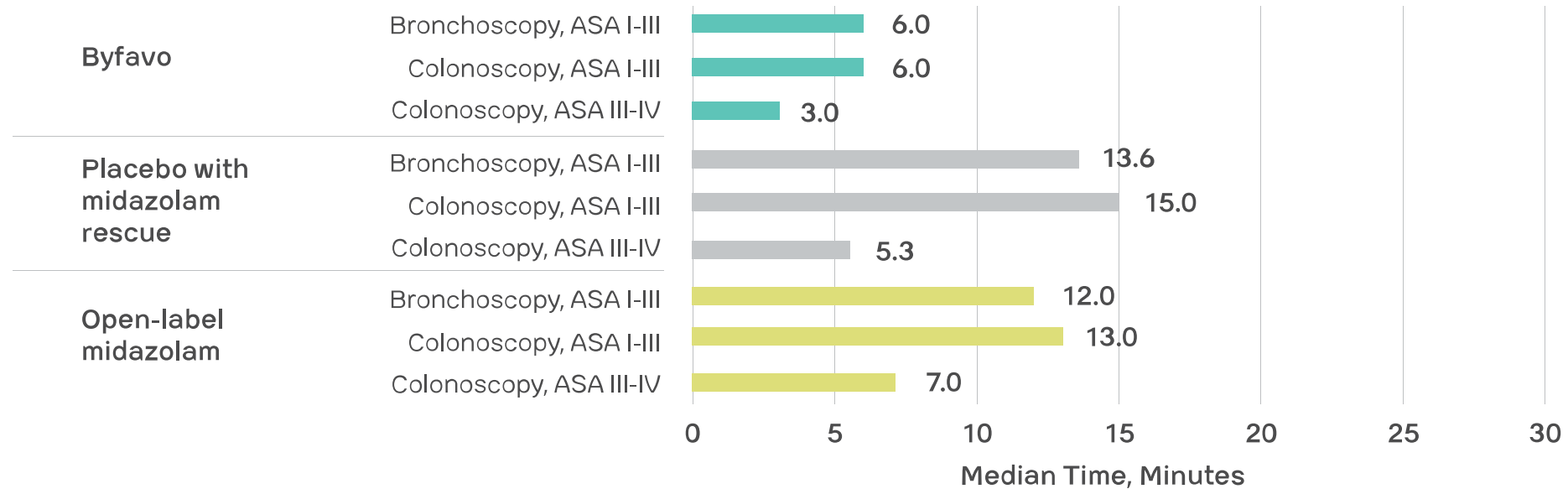
- Completion of procedure, AND
- No need for rescue medication (midazolam only in these trials), AND
- No requirement for the following top-up doses:
 - >5 total doses of Byfavo in any 15-minute interval
 - >3 total doses of midazolam in any 12-minute interval in the open-label midazolam arm, according to the midazolam prescribing information



Remimazolam/Byfavo

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Remimazolam sedationsstudier: tid til "fully alert"



Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

AaUH øvre GI skopiafsnits erfaringer med Remimazolam-rapifenrus seneste år



- 120 ERCP
- 180 EUS
- Mean byfavo dosis: 14,75 mg (5 – 35 mg)
- Mean alfentanil dosis: 0,65 mg (0,25 – 2,0 mg)
- Mean procedure varighed: 30 min
- Fuld procedure amnesi: 77 %
- Technical failures: 8 ptt
- Sedations failures: 0
- Accept til evt. ny remimazolam rus: 100 %
- Flumazenil behov: 0 ptt
- ASA 3 ptt: 42 %
- ASA 4 ptt: 6 %

Remimazolam/Byfavo

Et - næsten- nyt
ultrakortvirkende hypnotikum til
sedation og generel anæstesi

AHØR anæstesi AaUHs erfaringer med remimazolam sedation

- Mere end 1000 hætteglas a 20 mg anvendt siden foråret 2022
- Primært anvendt til sedation af øvre G-I blødere, hvoraf skønsmæssigt 30 – 40 % tidligere fik GA
- Andre indgreb: PTC, koloskopi, PEG sonde, coiling procedurer, Inkoop. Ptt. Til vaskulære adgange, vågen fiberintubation, CT-Scanninger
- MR scaninger v O-K anæstesi
- Failures, såvel sedation som teknik: skønnet til 5 – 10 %
- 2,5 mg remimazolam ca = 1 mg midazolam
- Stor individuel variation i ptt's behov: ASA, akut sygdom >>>> alder
- Tungere sedation mulig end prop-ultima sedation
- MEN: man kan godt slå resp.centret ud med remimazolam



Remimazolam/Byfavo
Et - næsten-
nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation
og generel anæstesi

**Efficacy and safety of remimazolam
versus propofol for general
anesthesia: a multicenter, single-blind,
randomized, parallel-group, phase
IIb/III trial**

[Matsuyuki Doi¹](#), [Kiyoshi Morita²](#), [Junzo
Takeda³](#), [Atsuhiro
Sakamoto⁴](#), [Michiaki
Yamakage⁵](#), [Toshiyasu Suzuki](#)

J of Anaesthesia, may 2020

Remimazolam/Byfavo^R

The ONO trial: 375 ikke-kardielle kirurgiske ptt. randomiserede til enten remimazolam eller propofol baseret GA

- Præoxygenering og remifentanil 0,25-0,5 mikgr/kg/min simultant
- Remimaz 6 mg/kg/t (7 mg/min*) **eller** Remimaz 12 mg/kg/t (14 mg/min*) **eller** propofol 2-2,5 mg/kg
- Rocuron 0,6 – 0,9 mg/kg efter søvn debut – ingen reaktion på skulderstimulation
- Intubation efter konstatering af acceptabel relaksation
- GA vedligehold: begge remimazolam grupper: remimazolam 1 mg/kg/t; propofol: 4 – 10 mg/kg/t.
Remifentanil 0,25 – 2,0 mikrogram/kg/min til alle.

Outcomes: hyppighed af awarenes og behov for tillæg af andre hypnotika. Tid til søvndebut efter indgift af hypnotikum, tid til ekstubation efter hypnotikum sep., hyppighed af bivirkninger – spec. cirkulatoriske

Remimazolam/Byfavo^R

Results ONO trial

Efficacy rates were 100% in all treatment groups, and the non-inferiority of remimazolam was demonstrated [95% confidence interval (-0.0487; 0.0250)].

The time to LoC was longer in the remimazolam 6 ($p < 0.0001$) and 12 mg/kg/h ($p = 0.0149$) groups versus propofol
Remimaz 6: 102 sek, Remimaz 12: 89 sek og Propofol 79 sek.

Gns. Indl dose (70 kg pt): Remima 6: 12 mg (0,17 mg/kg), Remimaz 12: 20 mg (0,29 mg/kg), Prop.: 128 mg (1,89 mg/kg)

The time to extubation was longer in both remimazolam groups versus the propofol group ($p \leq 0.0001$).
Remimaz 6: 19 min, Remimaz 12: 19 min, Propofol: 10,3 ONO trial

The incidence of ADRs was similar in the remimazolam groups (39.3% and 42.7%, respectively) compared with the propofol group (61.3%).

Decreased blood pressure occurred in 20.0% and 24.0% of patients treated with 6 and 12 mg/kg/h remimazolam, respectively, compared with 49.3% of patients receiving propofol.

Injection site pain was reported in 18.7% of propofol patients but not in those receiving remimazolam.

Conclusions This trial demonstrated that remimazolam was well tolerated and non-inferior to propofol with regard to efficacy as a sedative hypnotics for general anesthesia

Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten-

nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

- Pharmacodynamic analysis of intravenous bolus remimazolam for loss of consciousness in patients undergoing general anaesthesia: a randomised, prospective, double-blind study
- Dongwoo Chae^{1,y}, Hyun-Chang Kim^{2,y}, Young Song², Young Seo Choi² and Dong Woo Han², * 1 Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea and 2 Department of Anaesthesiology and Pain Medicine and Anaesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine,
- BJA 2022



Remimazolam/Byfavo

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Abstract Background: Remimazolam is a new rapid offset benzodiazepine used for procedural sedation and general anaesthesia. This study evaluated the efficacy and safety of i.v. bolus remimazolam during induction of anaesthesia.

Methods: A total of 120 patients undergoing general anaesthesia were randomly allocated into six dose groups (n=20) of i.v. bolus remimazolam (0.02-0.27 mg kg⁻¹). Loss of consciousness, respiratory depression, patient state index (PSI), and haemodynamic variables were evaluated during anaesthetic induction. Parametric time-to-event models were used to identify the 50% effective dose (ED50)/95% effective dose (ED95) associated with loss of consciousness and respiratory depression. Non-linear mixed-effect models analysed the PSI and haemodynamic changes after i.v. bolus remimazolam. Results: Loss of consciousness and respiratory depression onset showed steep dose-responses with ED50/ED95 of 0.11/0.19 and 0.14/0.27 mg kg⁻¹ and Hill coefficients of 5.3 and 4.6, respectively. Older age was significantly associated with lower ED50/ED95 for both endpoints. ED50/ED95 and the Hill coefficient of PSI decline were 0.12/0.68 mg kg⁻¹ and 1.7, respectively.

We propose optimal doses of bolus remimazolam induction of

0.25-0.33 mg/kg age group < 40 years

0.19-0.25 mg/kg age group 40 – 80 years

0.14-0.19 mg /kg > 80 years Efterfulgt af ing remifentanil 1 mikgr/kg/min + relax i alle grupper

based on the ED95 estimates for the corresponding age groups. **The maximum percentage reduction of MAP was 27.8%** and the ED50/ED95 were 0.14/2.60 mg kg⁻¹. The effect of remimazolam on heart rate was insignificant. Conclusions: The ED50/ED95s of i.v. bolus remimazolam were successfully estimated from the time to loss of consciousness and respiratory depression. No serious adverse events occurred within the range of tested doses. Clinical trial registration: NCT04901871.

Remimazolam/Byfavo^R

Foreløbige erfaringer med remimazolam GA bolus induktion på A-H Anæstesi/AaUH

10 øre-patienter < 50 år uden relaks:


remifentanil inf 50 – 250 mikgr under præoxygenering før remimazolam bolus 0,3 – 0,4 mg/kg.

Bevidsthedstab efter 45 – 60 sek, alle kunne intuberes efter 3 – 5 minutter, men refleksdæmpningen er mindre end propofol el thio. Marginalt MAP fald < 10 %

Tentativ anbefaling: inf remifentanil 0,5 mikgr/kg/min under præoxygenering efterfulgt af bolus remimazolam 0,3 mg/kg efterfulgt af rocuron 0,6 mg/kg/mg

5 akutte højrisko abdominalkirurgiske patienter til RSI:

1 mg alfentanil, 0,2 mg remimazolam/kg, suxa 1 mg/kg. Bevidsthedstab efter 25 sekunder max MAP tab på 10 – 20 %

A circular graphic on the left side of the slide features a blue-to-purple gradient background with a faint, stylized ECG (heart rate) line in white and light blue. The line is positioned over a grid of small, light-colored squares.

Remimazolam/Byfavo^R

Et - næsten- nyt ultrakortvirkende hypnotikum til sedation og generel anæstesi

Hvad er remimazolams potentiale i fremtiden ?

- Non-anæstesiologisk: stort indenfor procedurel sedation (skopier, skanninger, skadestue-procedurer)
- Intensiologisk: stort til sedation af hæmodynamisk ustabile patienter
- Anæstesiologisk: uafklaret. GA til hæmodynamiske, ustabile patienter (AHA, hjertesvigt, hjerte-karkirurgi, neurokir m intraop. Wake up call). Ga til patienter på spontan respiration. GA til patienter på negativ tryk ventilation til f.eks laryngo-tracheal kirurgi