



LÄKEMEDELSVERKET
MEDICAL PRODUCTS AGENCY

KLASSIFICERINGSdokUMENT
Narkotika

Dnr: 3.1.2-2021-049990

Förslag överlämnat: 2022-01-13

Narkotikastrafflagen (1968:64)

Lag (1992:860) om kontroll av narkotika

Förordning (1992:1554) om kontroll av narkotika

AVSER

Remimazolam

metyl-3-[(4S)-8-bromo-1-metyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]bensodiazepin-4-yl]propanoat

1. Namn, CAS-nr, ATC-kod

a) Ämnet

INN benämning: remimazolam

IUPAC namn: Metyl-3-[(4S)-8-bromo-1-metyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]bensodiazepin-4-yl]propanoat

CAS nr: 308242-62-8

b) Läkemedelsberedningar

Namn: Byfavo

Styrkor: 20 mg remimazolam, pulver till injektionsvätska, lösning. Efter beredning innehåller varje ml 2,5 mg remimazolam.

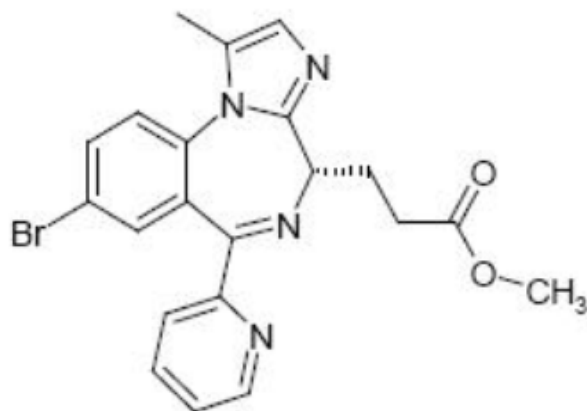
ATC-kod: N05CD14 (Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel)

2. Summaformel, Kemisk struktur

Summaformel: $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$

Stereoisomerer: remimazolam är en kiral molekyl (S-enantiomer)

Kemisk struktur:



Grupptillhörighet: Bensodiazepiner

3. Fysikaliska data

Fysikaliskt tillstånd: vitt till benvitt pulver (remimazolambensylat)

Molekylvikt (g/mol): 439.3

Löslighet: Svårslöslig i vatten (remimazolambensylat)

Smältpunkt (°C): Uppgift kan inte hittas.

Kokpunkt (°C): Uppgift kan inte hittas.

Densitet (g/cm³): Uppgift kan inte hittas.

4. Framställning

Syntesvägar finns beskrivna i ansökningshandlingarna för produkten Byfavo.

5. Verkningsmekanismer, effekter

Allmänt

Remimazolam är en ny bensodiazepin som ingår i läkemedlet Byfavo för användning vid procedurrelaterad sedering till vuxna (t.ex. vid koloskopi och bronkoskopi). Byfavo har utvecklats av företaget PAION Deutschland GmbH och produkten blev godkänd i EU den 26 mars 2021. Den var redan tidigare godkänd i Japan (januari 2020) och i USA (juli 2020). Den är även godkänd i Kina och Sydkorea.

Byfavo är ett injektionspreparat som endast får administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av sedering.

En viktig egenskap som skiljer remimazolam från andra bensodiazepiner är att den är ultrakortverkande med en genomsnittlig distributionshalveringstid ($t_{1/2\alpha}$) på 0,5 till 2 minuter och en genomsnittlig halveringstid för eliminering ($t_{1/2\beta}$) på 7 till 11 minuter. Detta innebär en fördel vid kortare ingrepp som kräver sedering, då tiden till maximal effekt av substansen är kort samtidigt som effekten avtar snabbt efter administrering. Precis som med andra bensodiazepiner kan effekten av remimazolam vid behov snabbt upphävas av bensodiazepinantagonisten flumazenil.

Verkningsmekanism

Remimazolam är en bensodiazepin som binder med hög affinitet till bensodiazepindomäner på GABA_A receptorer i hjärnan, vilket resulterar i en depressiv sederande effekt. Substansen visar ingen tydlig selektivitet mellan undertyperna av GABA_A-receptorer.

Remimazolam är en ester som snabbt omvandlas till en farmakologiskt inaktiv karboxylsyrametabolit av karboxylesteras typ 1A, som främst finns i levern.

Kliniska studier

I en så kallad abuse liability study, randomiserad och dubbelblind, undersöktes de subjektiva effekterna av 5 mg eller 10 mg remimazolam jämfört med 2.5 mg eller 5 mg midazolam respektive placebo. Substanserna gavs intravenöst som singeldoser. Försökspersonerna var 40stycken rekreativ användare av CNS-depressiva substanser, i övrigt friska. Båda doserna av remimazolam gav signifikant högre ”drug liking effects” än placebo och effekterna var i samma storleksordning som för midazolam.

Vid en sammantagen analys av 22 kliniska studier i PAIONs kliniska utvecklingsprogram med remimazolam rapporterades inga behandlingsrelaterade händelser rörande missbruk och beroende, dock hade de som behandlades med remimazolam respektive midazolam en högre inrapporterad frekvens av yrsel och sömnhet jämfört med placebo. Utsättningsymtom

rapporterades inte i någon av dessa studier, vilket kan förväntas med tanke på den korta exponeringstiden för remimazolam under sedering vid diagnostiska och terapeutiska procedurer.

Studier av biotillgängligheten på 14 friska frivilliga visade att den orala biotillgängligheten för remimazolam var låg (1-2%) på grund av hög första passageeffekt. I en annan studie på 12 friska frivilliga undersöktes den intranasala biotillgängligheten för remimazolam (både via intranasalt pulver samt lösning), och den visade sig vara moderat, 20-50%. Dock krävdes det större mängder både av pulver respektive lösning för att få önskvärd effekt och smärta och obehag rapporterades som biverkningar. Både oralt och intranasalt intag av remimazolam borde således vara mindre attraktiva administrationsvägar vid rekreativ bruk.

Prekliniska studier

Nedanstående studier är alla del av PAIONs prekliniska utvecklingsprogram för remimazolam som ingick i ansökningshandlingarna för produkten Byfavo.

I så kallade ”drug discrimination” studier i råttor kan man på ett indirekt sätt undersöka hur lik den subjektiva upplevelsen av en testsubstans är en känd missbrukssubstans i jämförelse med en kontrollsubstans (fysiologisk saltlösning). Djuren lär sig att skilja på den kända missbrukssubstansen och kontrollsubstansen genom att trycka på två olika spakar. Sen administrerar man testsubstansen och man kan sedan, via valet av spak, se om testsubstansen påminner om den kända missbrukssubstansen.

En ”drug discrimination” studie utfördes på 20 råttor. Djuren lärde sig skilja på midazolam och fysiologisk saltlösning och sen administrerades remimazolam till råttorna i doserna 2,5, 5, 10 respektive 20 mg/kg (intraperitoneal injektion). Resultatet visade att 18 av de 20 djuren uppfyllde kriterierna ”generalisering” vid de två högsta dosnivåerna, dvs att de subjektiva effekterna av remimazolam likande dem för midazolam.

Belönings effekter av remimazolam (intravenöst) undersöktes i två självadministreringsstudier i rhesusapa (n=4 per studie) under 2 timmar respektive 24 timmar/dag.

I 2-timmarsstudien fick aporna möjlighet att självadministrera remimazolam i doserna 0.125, 0.06, 0.03, 0.015 and 0.008 mg/kg/infusion i 4 dagar per dos. Aktiv självadministrering av remimazolam observerades i 2 av 4 djur tillsammans med beteendeförändringar som långsamma rörelser samt ataxi (svårigheter att samordna rörelser).

I 24-timmarsstudien fick aporna möjlighet att självadministrera remimazolam i doserna 0.06, 0.03 and 0.015 mg/kg/infusion under 9-16 dagar för dosnivån 0.06 mg/kg/infusion och i 5 dagar för de andra dosnivåerna. Aktiv självadministrering av remimazolam (enligt kriteriet för positiv belönings effekt i testmiljön ≥ 11 gånger/dag i minst 5 efterföljande dagar) observerades för alla 4 djuren vid alla dosnivåer tillsammans med beteendeförändringar som långsamma rörelser, ataxi och ökad salivavsöndring. Efter självadministreringsstudierna fick alla djur möjlighet att självadministrera icke verksamt kontrollösning för att kunna identifiera eventuella utsättnings symptom. Två djur uppvisade muskelstelhet och ett av dessa djur uppvisade bland annat anorexi under denna period, vilket möjligtvis skulle kunna vara ett tecken på fysiskt beroende av remimazolam.

Studier i råttor gjordes för att undersöka om remimazolam kan orsaka tolerans och fysiskt beroende.

I en av studierna fick tre grupper av råttor (n=5-6 stycken/grupp) en intravenös daglig dos av remimazolam, midazolam eller icke verksamt kontrollösning i 28 dagar. Remimazolam administrerades i ökande doser under de 28 dagarna, från 10 mg/kg till 30 mg/kg och midazolam från 2.5 mg/kg till 10 mg/kg. Efter avslutad behandling undersöktes tecken på utsättningssymtom under de 4 efterföljande dagarna. Upprepad administrering av midazolam associerades med tecken på mild tolerans (sett som en minskning i dagligt vattenintag) och milda tecken på fysiskt beroende (sett som minskning av födo- och vattenintaget, minskad reaktion på ljud, samt en hopkrupen kroppshållning). Liknande tecken brukar ses för diazepam. Den primära farmakologiska effekten av remimazolam var att inducera "loss of righting reflex" (beteendemodell för att studera hypnotiska effekter av sedativa droger och alkohol), men man kunde inte se bevis på en farmakologisk tolerans. Inga tydliga tecken på utsättningssymtom kunde observeras.

I en annan råttstudie gjordes ett liknande upplägg som i den första studien men nu med injektioner 2 gånger per dag i 28 dagar. Toleransproblem vid injektionsstället gjorde att man endast kunde spruta djuren 2 gånger per dag i 4 dagar, sedan endast en gång om dagen samt att studien fick avslutas vid 12 dagar. Därefter undersöktes tecken på utsättningssymtom under de 7 efterföljande dagarna. Den primära farmakologiska effekten av remimazolam var att inducera "loss of righting reflex" och man kunde inte heller i denna studie se tecken på farmakologisk tolerans. Efter den avslutade behandlingen med remimazolam uppkom piloerektion (resning av päls) tillsammans med en hopkrupen kroppshållning och missfärgad päls (tecken på nedsatt tillstånd), vilket tyder på fysiskt beroende. Midazolambehandlingen gav upphov till en tydlig toleranseffekt och milda symtom på fysiskt beroende efter avslutad behandling.

Den fysiska beroendepotentialen av remimazolam undersöktes även i en studie med cynomolgusapor. Aporna (n=6) administrerades remimazolam genom kontinuerlig intravenös infusion i 28 dagar (ökad dosering med högsta dos 1 mg/kg/h) och studerades även dagarna efter behandlingen med avseende på tecken på utsättningssymtom. Större beteendeförändringar såsom ataxi, långsamt rörelsemönster och aggression observerades i början av behandlingen, men avtog eftersom, vilket tyder på utveckling av tolerans. Tiden efter behandlingen uppvisade alla djuren symtom som till exempel hyperirritabilitet, piloerektion, muskelstelhet, skakningar, kräkningar, rastlöshet och viktförändring, och vissa djur minskade i födointag. Ett djur fick allvarliga beteendeförändringar som krampanfall och dissociation från omgivningen. Sammantaget tyder resultaten från studien i apa att remimazolam orsakar ett fysiskt beroende i likhet med andra bensodiazepiner.

6. Dokumenterad förekomst

a) Naturlig förekomst

Ingen känd.

b) Medicinsk användning

Remimazolam ingår i en läkemedelsprodukt, injektionsvätska, utvecklad av företaget PAION Deutschland GmbH. Godkänd i EU, USA och Kina för procedurrelaterad sedering och i Japan och Sydkorea för generell anestesi. Går i Europa och USA under produktnamnet Byfavo.

c) Vetenskaplig användning

Endast den prekliniska och kliniska forskning på substansen som finns dokumenterad.

d) Förekomst av missbruk

Uppgifter om missbruk saknas.

7. Exponeringssätt, doser

a) Exponeringssätt vid missbruk

Uppgifter saknas

b) Missbruksdos

Uppgifter saknas

c) Terapeutisk dos

Remimazolam får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av sedering. Intravenös administrering. Remimazolamdosen ska titreras individuellt till den effektiva dos som ger önskat sederingsdjup och minimerar biverkningarna. Startdosen är 5-7 mg under 1 minut för vuxna < 65 år. Den högsta totala dos som administrerats i kliniska prövningar var 33 mg.

8. Kombinationsmissbruk

Uppgifter saknas. Blandmissbruk dock vanligt vid rekreativ användning av andra bensodiazepiner. Samtidig användning av remimazolam och alkohol samt CNS-depressiva medel som opioider kan leda till djup sedering, andningsdepression, koma och död.

9. Tillgänglighet för missbruk

Finns på ett antal webbsidor till försäljning som ”forskningskemikalie”.

10. Hälsorisker/effekter vid missbruk

a) Individuella risker

Överdoser av bensodiazepiner såsom remimazolam kan resultera i yrsel, förvirring, dåsighet, dimsyn, ögondarrning, agitation, svaghet, hypotension, bradykardi, andningsdepression och koma.

b) Folkhälso- och sociala risker

Sannolikt samma risker som för andra bensodiazepiner.

11. Nuvarande kontrollstatus

Ämnet finns inte upptaget i FN:s narkotikakonvention från 1961 eller psykotropkonventionen från 1971.

I USA är remimazolam upptagen i Schedule IV i Controlled Substances Act. Även i Finland och Tyskland är remimazolam narkotikaförklarad.

12. Övrig information

13. Rekommendation

Remimazolam rekommenderas för narkotikaförklaring av följande skäl:

- Substansen har euforiserande effekt likt övriga redan narkotikaförklarade bensodiazepiner.
- Substansen är narkotikaförklarad i Finland, Tyskland och USA.

14. Notifiera EU kommissionen

Då remimazolam har euforiserande effekt likt övriga redan narkotikaförklarade bensodiazepiner åberopas snabbspåret enligt Europaparlamentets och Rådets direktiv (EU) 2015/153.

15. Referenser

ChemSpider, Royal Society of Chemistry, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.8043503.html>

Handlingar som ingår i ansökan om godkännande för försäljning av Byfavo.
[Paion - About Remimazolam](#)

[2020 - Placement of Remimazolam in Schedule IV \(usdoj.gov\)](#)

PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Remimazolam#section=Chemical-and-Physical-Properties>