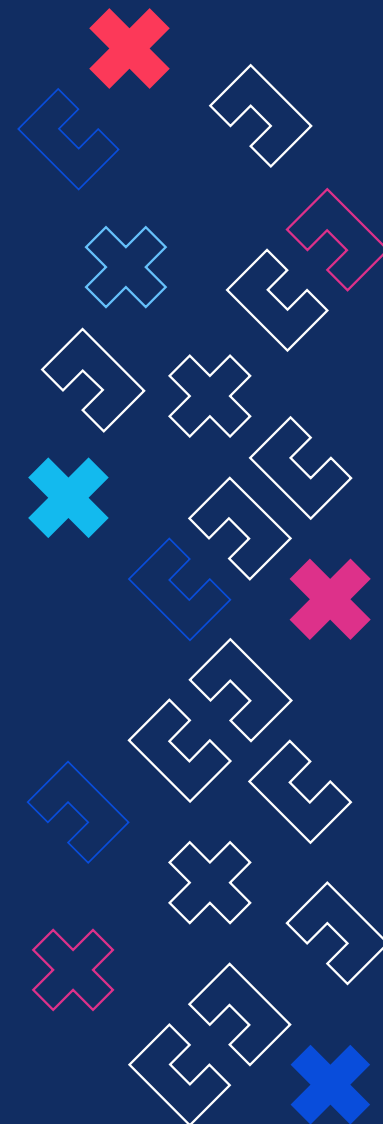


# REMIMAZOLAM

## pohledem klinického farmaceuta

Mgr. Markéta Škardová

Úsek klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN Brno



17.9.2026

# OSNOVA: pohled klinického farmaceuta



- Farmakodynamika: mechanismus účinku
  - Farmakokinetika: absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece
  - Lékové interakce
  - Ředění, stabilita, inkompatibilita
  - Úpravy dávkování u poruch eliminačních orgánů
- 
- Midazolam, flumazenil
  - (dávkování, indikace, NÚ)

# Střet zájmů

***Nemám** žádný finanční ani jiný střet zájmů ve vztahu k farmaceutickým společnostem ani jiným komerčním subjektům, jejichž produkty či zájmy by mohly být přednáškou dotčeny.*

*Veškeré prezentované informace a závěry jsou založeny na objektivních vědeckých datech, současném stavu poznání a mém vlastním odborném posouzení.*



# PRVNÍ SETKÁNÍ ...

Duben 2025:

- První pacientka k operaci skoliotické deformity, pro alergii na arašídy KI propofol
- Požadavek 5 balení

**Byfavo® (remimazolam besilat) 20 mg/amp 10**

- FDA schválila v roce 2020, v Evropě od 2021
- Na českém trhu od března 2023 (SÚKL)
- V běžné distribuci od konce dubna 2025



# BYFAVO® 20 mg inj plv sol 10 (remimazolam besilat)



- Rekonstituce přidáním 8.2 ml FR
- 1 ml rekonstituovaného roztoku obsahuje 2,5 mg remimazolamu
- Balení 10 ampulí, 5.400 Kč/balení
- SPC: remimazolam je indikován k procedurální sedaci u dospělých

## BYFAVO® 50 mg inj/inf plv csl 10

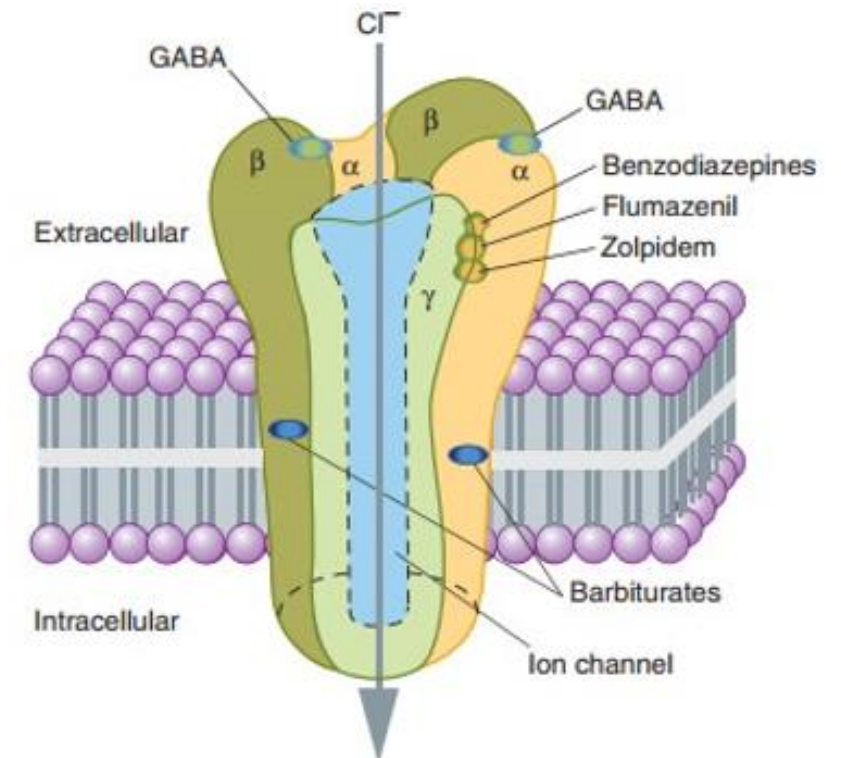
- 1 ml rekonstituovaného koncentrátu obsahuje 5 mg remimazolamu
- SPC: remimazolam 50 mg je indikován k intravenóznímu navození a udržování celkové anestezie u dospělých

# MECHANISMUS ÚČINKU

Vazbou na postsynaptický GABA<sub>A</sub> receptor v CNS dochází k alosterickým změnám receptoru:

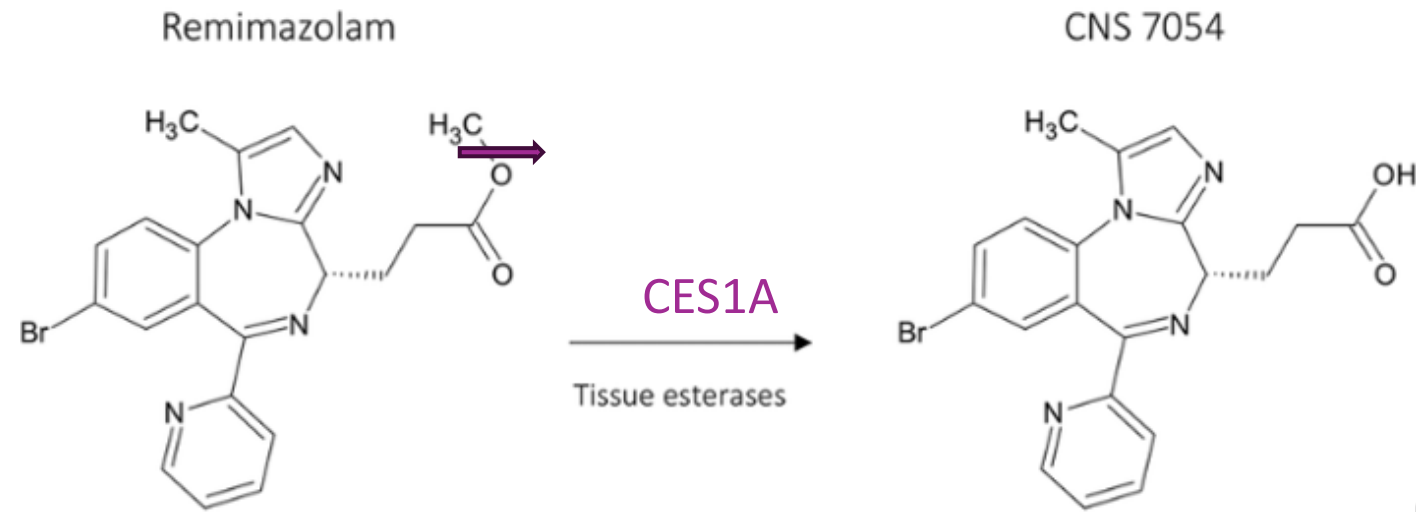
- ➔ zvýšení afinity vazebného místa pro GABA (hlavní inhibičním neurotransmiterem v CNS)
- ➔ zrychlené otevírání chloridového kanálu, hyperpolarizace membrány neuronu, prohloubení postsynaptického inh. potenciálu

Ultrakrátce působící BZD

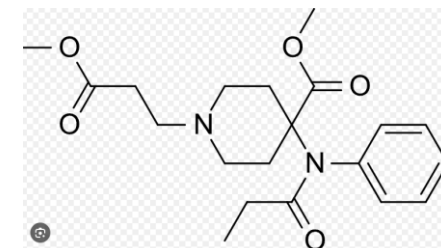


[https://www.brainkart.com/article/Pharmacodynamics-of-Benzodiazepines,-Barbiturates,---Newer-Hypnotics\\_24671/](https://www.brainkart.com/article/Pharmacodynamics-of-Benzodiazepines,-Barbiturates,---Newer-Hypnotics_24671/)

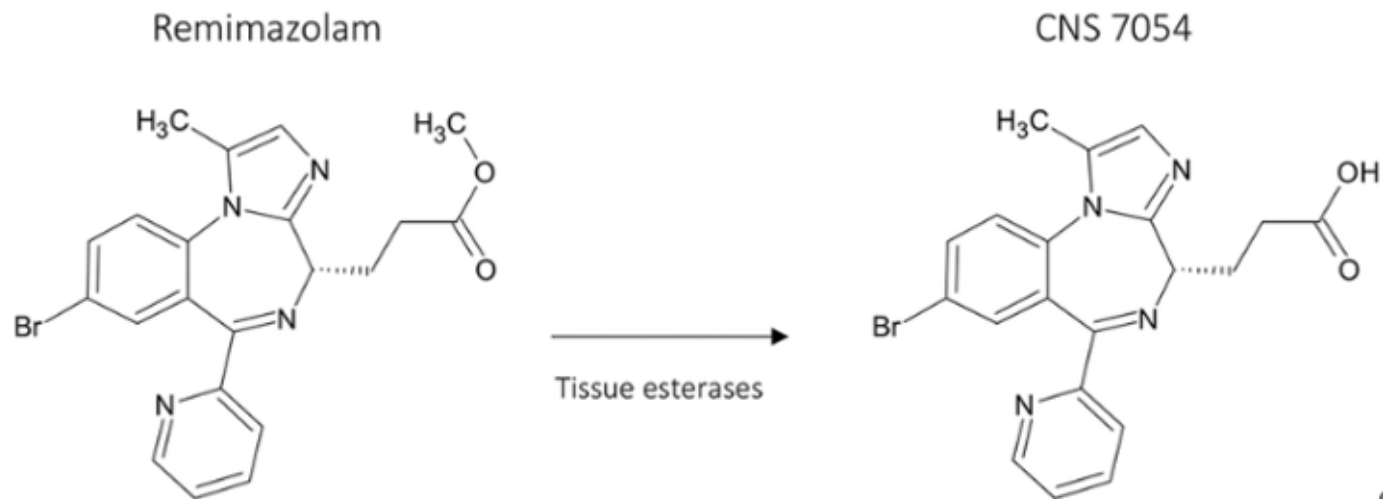
# METABOLISMUS



- Esterová vazba remimazolamu se rychle hydrolyzuje tkáňovou esterázou **CES1A** (nachází se zejména v játrech) na karboxylovou kyselinu
- Ovlivněn genetickým polymorfismem CES1, což způsobuje individuální rozdíly v metabolismu/délce účinku (genetické testování)
- **METABOLIT CNS 7054:**
  - je neúčinný, má 300× menší afinitu ke GABA rp. než mateřská látka
  - eliminován renálně



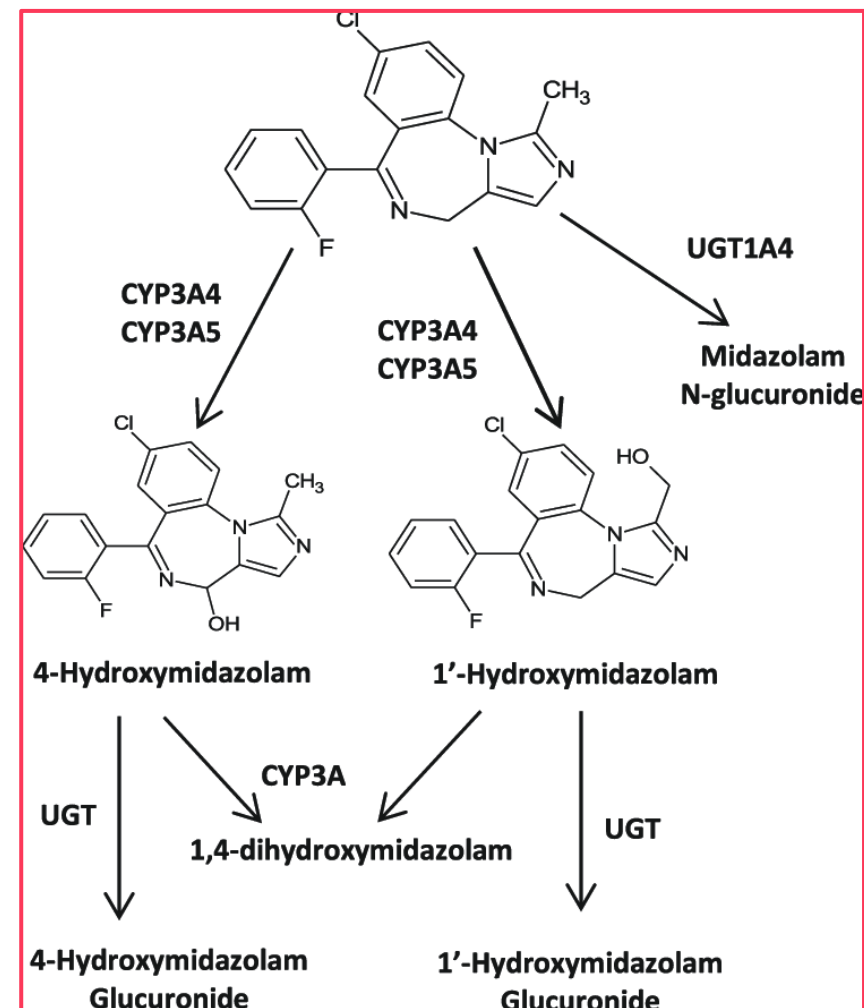
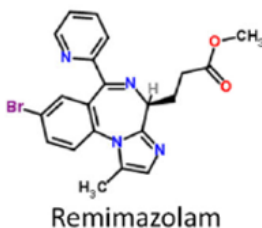
# RENÁLNÍ/HEPATÁLNÍ insuficience



- Renální insuficience: kumulace neaktivního metabolitu - klinicky nevýznamné
- Závažné jaterní selhání (Child-Pugh C):
  - prodloužení terminálního poločasu na 60-105 min (oproti 37-53 min.), AUC
  - kumulace – klinicky významné, **úprava dávek není nutná, může být nutná úprava frekvence podání, titrovat s opatrností**

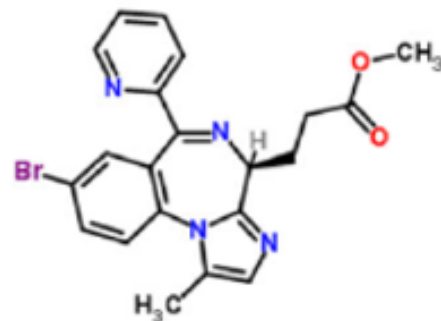
# METABOLISMUS MIDAZOLAMU

- substrát CYP 3A4
- 60-70 % biotransformováno na aktivní metabolit 1-hydroxy-midazolam, který má srovnatelný efekt jako midazolam
- v menší míře vzniká neaktivní 4-hydroxymidazolam
- metabolity jsou navázány na kyselinu glukuronovou, glukuronidy vyloučeny močí



Nguyen, Hoa & Kimoto, Emi & Callegari, Ernesto & Obach, R.. (2016). Mechanistic Modeling to Predict Midazolam Metabolite Exposure from In Vitro Data. Drug Metabolism and Disposition.

[www.fnbrno.cz](http://www.fnbrno.cz)



Remimazolam

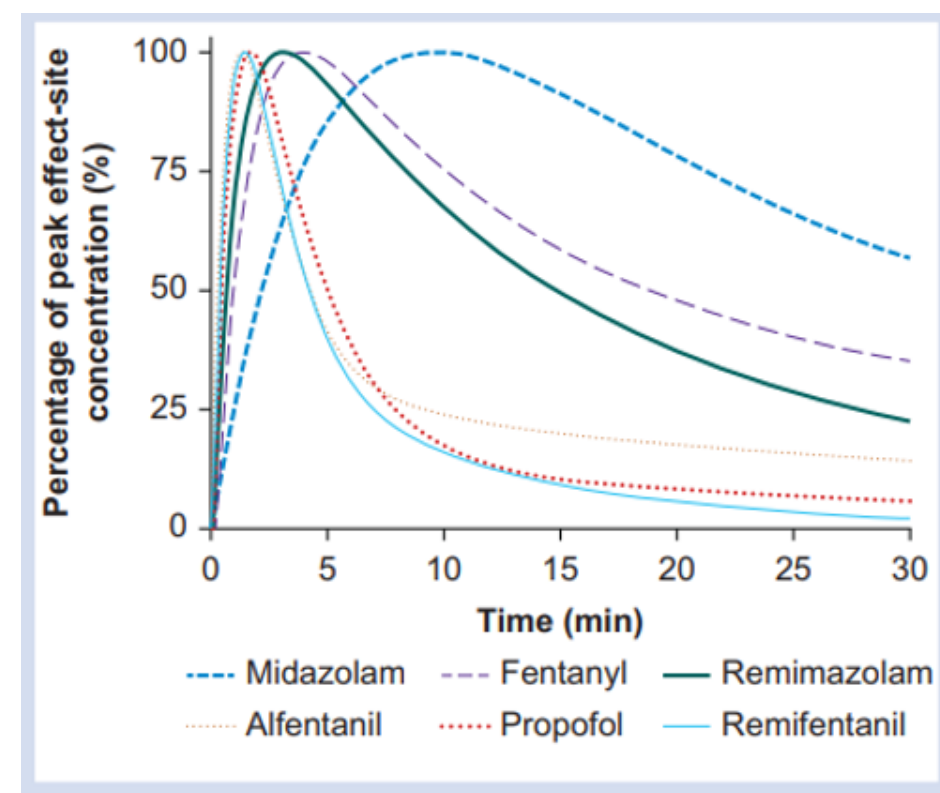


Midazolam

|                               | REMIMAZOLAM                                         | MIDAZOLAM                                                                           |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>METABOLISMUS</b>           | nezávisí na CYP450, P-gp, ani jiných transportérech | substrát CYP 3A4                                                                    |
| <b>LÉKOVÉ INTERAKCE - PK</b>  | nejsou                                              | induktory 3A4 (rifampicin), inhibitory 3A4 (azoly)                                  |
| <b>LÉKOVÉ INTERAKCE - PD</b>  | současné podání látek tlumících CNS                 | současné podání látek tlumících CNS                                                 |
| <b>RENÁLNÍ INSUFICIENCE</b>   | není nutná úprava dávek                             | s opatrností při Cl < 30 ml/min (1-hydroxymid.)                                     |
| <b>HEPATÁLNÍ INSUFICIENCE</b> | Child-Pugh C: interval podání upravit dle efektu    | prodloužený T ½, snížená Cl midazolamu a metabolitů – snížit dávku/frekvenci podání |

# FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

- Biologický poločas ( $T_{1/2}$ ):
  - eliminační 7-11 min
  - terminální 37-53 min
- Max. sedace dosaženo za 3-3,5 min. po jednorázovém podání, za 11-14 min. po opakovaném podání
- $V_d = 0,8-0,9$  l/kg , lipofilní, ale nekumuluje se ve tkáních
- 91 % vazba na bílkoviny (albumin) – nižší dávky u pacientů s hypoalbuminémií

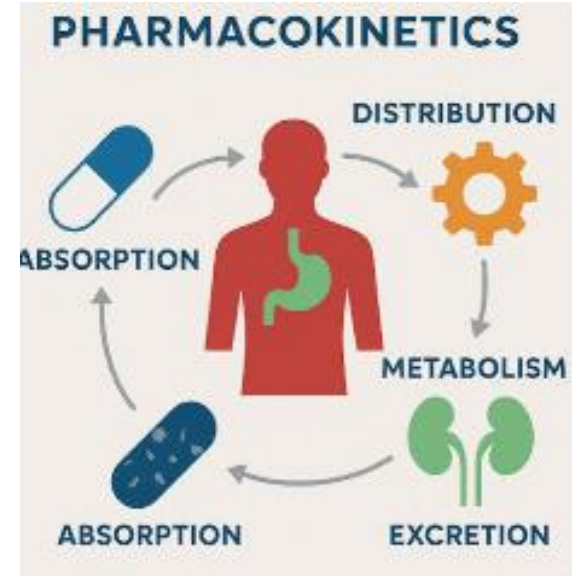


Sneyd et al., 2021

# FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY

## Biologická dostupnost

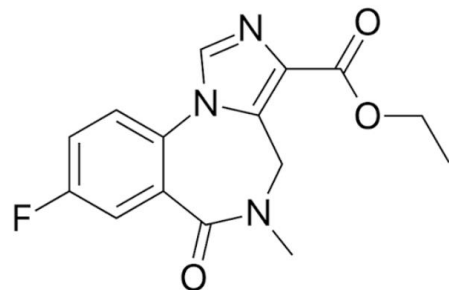
- po p.o. podání je velmi malá (2 %), velmi hořká chuť
- lyofilizovaný prášek pro nazální aplikaci - okolo 50 %; bolestivé



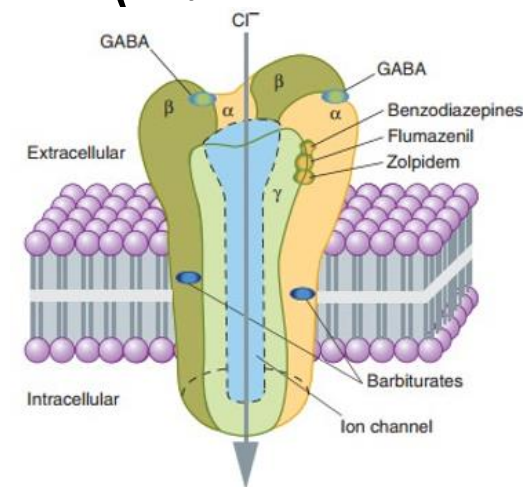
## Midazolam i.v., i.m., rektální, orální, nasální



# FLUMAZENIL



- vysoká afinita k benzodiazepinovému vazebnému místu na GABA receptoru; aktivně vytěsňuje benzodiazepiny
- frekvence otevírání chloridových kanálů vrátí do normálu
- remimazolam a flumazenil (terminální  $T_{1/2}$  40-80 min.) mají srovnatelné biologické poločasy, riziko resedace je nízké
- metabolizován hepatálně, u pacientů s těžkým selháním jater ( $T_{1/2}$  až 2,4 hod.) riziko resedace mizivé
- 0,2 mg na úvod, lze opakovat do dávky 1 mg



# ŘEDĚNÍ, STABILITA, INKOMPATIBILITA

- Rekonstituce ve FR
- Stabilita po rekonstituci

## SPC:

Chemická i fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 °C – 25 °C.

## Uptodate:

8 hod po rekonstituci

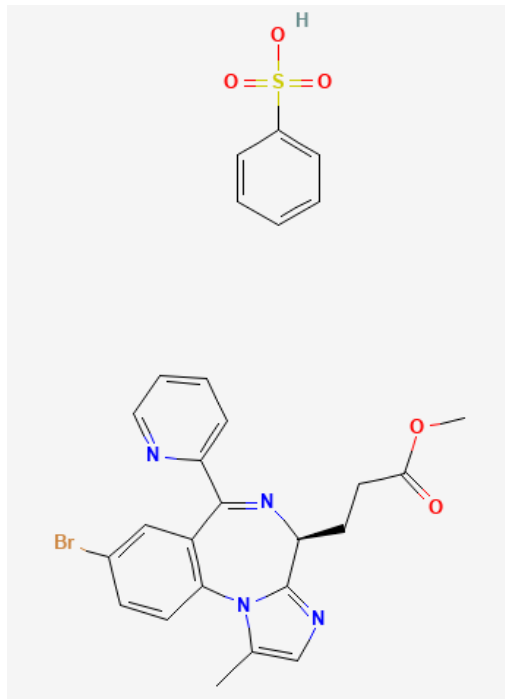
- Ringer lactat



| Lexidrug™          |                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------|
| I.v. kompatibilita |                                                   |
| Y-Site             |                                                   |
| I                  | Remimazolam<br>Ampicillin sodium-sulbactam sodium |
| I                  | Remimazolam<br>Calcium gluconate                  |
| I                  | Remimazolam<br>Clindamycin phosphate              |
| I                  | Remimazolam<br>DexAMETHasone sodium phosphate     |
| I                  | Remimazolam<br>DimenhyDRINATE                     |
| I                  | Remimazolam<br>Furosemide                         |
| I                  | Remimazolam<br>Heparin sodium                     |
| I                  | Remimazolam<br>Insulin regular                    |
| I                  | Remimazolam<br>Meropenem                          |
| I                  | Remimazolam<br>Prednisolone                       |
| I                  | Remimazolam<br>Acetated Ringer's injection        |
| I                  | Remimazolam<br>Compound sodium lactate solution   |
| I                  | Remimazolam<br>LR (Lactated Ringer's)             |
| I                  | Remimazolam<br>Succinylated gelatin 4%            |

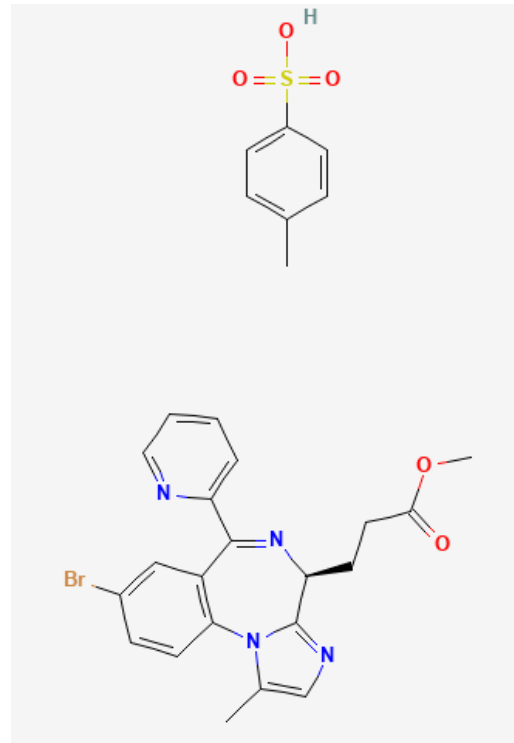
| Lexidrug™          |                                              |
|--------------------|----------------------------------------------|
| I.v. kompatibilita |                                              |
| I                  | Remimazolam<br>Sodium bicarbonate            |
| I                  | Remimazolam<br>Thiopental sodium             |
| I                  | Remimazolam<br>Tranexamic acid               |
| C                  | Remimazolam<br>Acetaminophen                 |
| C                  | Remimazolam<br>Amiodarone hydrochloride      |
| C                  | Remimazolam<br>Atropine sulfate              |
| C                  | Remimazolam<br>Cafedrine and Theodrenaline   |
| C                  | Remimazolam<br>CeFAZolin sodium              |
| C                  | Remimazolam<br>Cefuroxime                    |
| C                  | Remimazolam<br>Cimetidine hydrochloride      |
| C                  | Remimazolam<br>CloNIDine hydrochloride       |
| C                  | Remimazolam<br>DOBUTamine hydrochloride      |
| C                  | Remimazolam<br>Dexmedetomidine hydrochloride |
| C                  | Remimazolam<br>Dimetindene maleate           |

# REMIMAZOLAM



Besylat

(sůl kyseliny benzensulfonové)



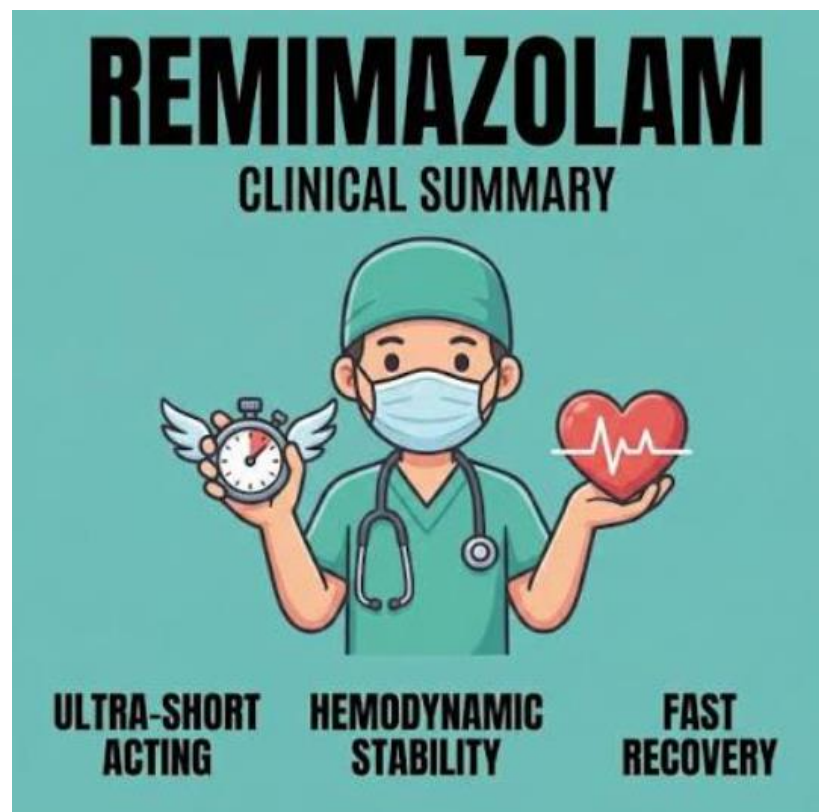
Tosylat Ribenin®

(sůl kyseliny toluensulfonové)

KI:

- nestabilní myastenias gravis
- hypersenzitivita na remimazolam
- hypersenzitivita na dextran 40 (v 1 lahvičce 79 mg) – až anafylaxe, dextran snad není v tosylatu

# DĚKUJI ZA POZORNOST



# ZDROJE

- Byfavo 20 mg inj plv sol 10, Souhrn údajů o přípravku (SPC)
- UpToDate Lexidrug, verze 9.5.2
- Murrell DE et al. Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Interactions of Remimazolam, 2025
- Yan Dong et al. Remimazolam in anesthesia and sedation: A narrative review, 2025
- Ziembicki H et al. Remimazolam as a Novel Option for Procedural Sedation: A Narrative Review, 2025
- Luo H et al. Research Progress on the Clinical Application of Remimazolam Outside the Operating Room: A Review of Pharmacological Characteristics, Clinical Effects, and Safety, 2025
- de Jong BT et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam, 2025
- Sneyd J et al. Current status of perioperative hypnotics, role of benzodiazepines, and the case for remimazolam: a narrative review, 2021
- Hess L. Remimazolam – ultrakrátce působící benzodiazepin, 2021