

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Мидазолам

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мидазолам

Международное непатентованное наименование: мидазолам

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

мидазолам – 5,00000 мг

Вспомогательные вещества:

натрия хлорид – 5,00000 мг, хлористоводородная кислота – 0,00234 мл, 1 М раствор натрия гидроксида – до pH 3,3, вода для инъекций – до 1 мл

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: снотворные средства.

Психотропное вещество, внесенное в Список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

Код АТХ: N05CD08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Мидазолам является бензодиазепином короткого действия, относится к группе имидобензодиазепинов. Эти соединения стимулируют в мембранах нейронов центральной нервной системы (ЦНС) бензодиазепиновые рецепторы, которые аллостерически связаны с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_A-рецепторами). При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов повышается чувствительность ГАМК_A-рецепторов к ГАМК (тормозной медиатор). При возбуждении ГАМК_A-рецепторов открываются Cl⁻-каналы; ионы Cl⁻ входят в нервные клетки, это ведет к гиперполяризации клеточной мембраны. При действии бензодиазепинов увеличивается частота открытия Cl⁻-каналов. Таким образом, бензодиазепины усиливают процессы торможения в ЦНС.

Фармакологические эффекты бензодиазепинов: анксиолитический (устранение чувства тревоги, страха, напряжения), седативный, снотворный, миорелаксирующий,

противосудорожный, амнестический (в высоких дозах бензодиазепины вызывают антероградную амнезию примерно на 6 часов, что может быть использовано для премедикации перед хирургическими операциями).

Фармакологическое действие характеризуется короткой продолжительностью из-за быстрой деградации мидазолама. Быстро вызывает наступление сна (через 20 минут), мало влияет на структуру сна, практически не обладает эффектом последствия.

Начало действия: седативное – 15 минут (внутримышечное (в/м) введение), 1,5-5 минут (внутривенное (в/в) введение); вводная общая анестезия при в/в введении – 0,75-1,5 минуты (с премедикацией наркотическими лекарственными средствами), 1,5-3 минуты (без премедикации наркотическими лекарственными средствами). Продолжительность амнестического действия находится в прямой зависимости от дозы. Время выхода из общей анестезии – в среднем 2 часа. После внутримышечного или внутривенного применения наблюдается антероградная амнезия короткой продолжительности.

Фармакокинетика

Абсорбция

При внутримышечном введении абсорбция мидазолама из мышечной ткани проходит быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 30 мин. Абсолютная биодоступность после в/м инъекции – более 90 %.

Распределение

Фармакокинетический профиль мидазолама линеен. При внутривенном введении распределение носит двухфазный характер. Равновесный объем распределения составляет 0,7-1,2 л/кг. Связь с белками плазмы – 96-98 %. Связываясь преимущественно с альбумином, мидазолам проникает через гистогематические барьеры, в т.ч. гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, а также в грудное молоко. Небольшие концентрации обнаруживаются в спинномозговой жидкости.

Метаболизм

Мидазолам почти полностью подвергается биотрансформации, выводится преимущественно в виде метаболитов. Гидроксيليруется изоферментом CYP3A4 до α -гидроксимидазолама (основной метаболит в плазме и моче). Плазменная концентрация α -гидроксимидазолама достигает 12 % от исходного вещества. Фармакологическая активность составляет 10 % от активности мидазолама.

Выведение

У здоровых добровольцев период полувыведения ($T_{1/2}$) мидазолама составляет 1,5-2,5 часа. Плазменный клиренс – 300-500 мл/мин. Выводится преимущественно почками (60-80 % от

введенной дозы) в основном в виде глюкуронида α -гидроксимидазола. Менее 1 % выводится в неизмененном виде с мочой. $T_{1/2}$ α -гидроксимидазола составляет <1 часа.

Фармакокинетика при внутривенном капельном введении: у некоторых пациентов интенсивной терапии, и у некоторых пожилых пациентов, получавших мидазолам капельно для продленной седации, период полувыведения был увеличен до шести раз. К особым факторам риска относят пожилой возраст, патологии органов брюшной полости, сепсис и сниженную функцию почек. У этих пациентов инфузия мидазолама при неизменной скорости приводила к повышению концентрации препарата в плазме в равновесном состоянии. Следовательно, скорость инфузии должна быть уменьшена, как только получен удовлетворительный клинический эффект.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У лиц старше 60 лет $T_{1/2}$ может быть увеличен в четыре раза.

Дети

У новорожденных $T_{1/2}$ увеличен и составляет в среднем 6-12 часов, а клиренс препарата замедлен.

После внутривенного введения детям 3-10 лет $T_{1/2}$ по сравнению со взрослыми короче (1-1,5 ч), что объясняется более интенсивным метаболизмом мидазолама.

Пациенты с избыточной массой тела

У лиц с избыточной массой тела клиренс замедлен, $T_{1/2}$ составляет 8,4 часа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Период полувыведения мидазолама у пациентов с циррозом печени может удлиняться, а клиренс уменьшается, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с хронической почечной недостаточностью $T_{1/2}$ такой же, как и у здоровых добровольцев.

Тяжелобольные пациенты

У пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, $T_{1/2}$ мидазолама увеличивается.

Пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами $T_{1/2}$ увеличивается.

Показания к применению

Взрослые старше 18 лет:

– седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения;

- премедикация перед вводимым наркозом;
- вводный наркоз;
- седативный компонент при комбинированной анестезии;
- длительная седация в интенсивной терапии.

Дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет:

- седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения;
- премедикация перед вводимым наркозом;
- длительная седация в интенсивной терапии.

Дети в возрасте от 0 до 6 месяцев:

- длительная седация в интенсивной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мидазоламу, другим бензодиазепинам или к другим компонентам препарата.
- Острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром.
- Шок, кома, острая алкогольная интоксикация с угнетением жизненно важных функций.
- Закрытоугольная глаукома.
- Период родов (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных для оценки безопасности мидазолама при беременности недостаточно. Применение бензодиазепинов возможно только в случае отсутствия других альтернативных способов лечения.

Назначение препарата Мидазолам в последнем триместре беременности или в больших дозах в ходе первого периода родов приводит к нарушениям сердечного ритма у плода, гипотонии, нарушению сосания, гипотермии и умеренному угнетению дыхания у новорожденного. Более того, у детей, матери которых на поздних сроках беременности длительно получали бензодиазепины, может сформироваться физическая зависимость с определенным риском синдрома «отмены» в постнатальном периоде.

Грудное вскармливание

Поскольку мидазолам в малых количествах проникает в грудное молоко, кормящим матерям следует прерывать кормление грудью в течение 24-х часов после применения мидазолама.

Способ применения и дозы

Мидазолам должны применять только специалисты, обученные методикам его введения, а также способные оказать реанимационную помощь, необходимость которой может возникнуть в результате развития нежелательных реакций. При применении мидазолама были зарегистрированы тяжелые нежелательные реакции, в том числе угнетение дыхания, апноэ, остановка дыхания, остановка сердца. Вероятность таких угрожающих жизни состояний выше при высокой скорости введения или высокой дозе препарата. Особую осторожность следует соблюдать при применении у пациентов с нарушением функции дыхания.

При применении мидазолама для премедикации пациент должен находиться под постоянным контролем, так как возникает риск передозировки при применении других препаратов.

Режим дозирования

Дозу подбирают индивидуально, до достижения нужной выраженности седативного действия, соответствующей клинической потребности, физическому состоянию и возрасту пациента, а также сопутствующей медикаментозной терапии.

Скорость наступления терапевтического эффекта зависит от вводимой дозы и способа введения препарата.

При внутримышечном (в/м) введении седативный эффект у взрослых развивается через 15 минут, время достижения максимального седативного эффекта – 30-60 минут.

При внутривенном (в/в) введении действие препарата начинается примерно через 2 минуты, максимальный эффект достигается в течение 5-10 минут.

При внутривенном введении для наркоза действие проявляется через 1,5-3 минуты, а на фоне премедикации наркотическими средствами через 0,75-1,5 минуты.

При внутривенном введении для достижения седативного эффекта перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местным обезболиванием или без него, а также во время проведения диагностических или лечебных процедур, развитие седативного эффекта достигается между 2,8 и 4,8 минутами.

При вводимом наркозе эффект развивается примерно через 1,5 минуты (диапазон составляет от 0,3 до 8 минут). При использовании для премедикации комбинации с опиоидными препаратами, эффект развивается примерно через 0,75-1,5 минуты.

Для полного восстановления пациента после применения мидазолама требуется приблизительно 2 часа; однако, продолжительность эффекта зависит от введенной дозы и использования дополнительных препаратов.

Стандартный режим дозирования представлен в таблице:

Показание	Взрослые до 60 лет	Взрослые старше 60 лет / пациенты, находящиеся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска	Дети
Седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения	В/в медленно Начальная доза: 2-2,5 мг Последующие дозы: 1 мг Средняя суммарная доза: 3,5-7,5 мг	В/в медленно Начальная доза: 0,5-1 мг Последующие дозы: 0,5-1 мг Суммарная доза: <3,5 мг	В/в детям от 6 месяцев до 5 лет Начальная доза: 0,05-0,1 мг/кг Суммарная доза: не более 6 мг В/в детям от 6 до 12 лет Начальная доза: 0,025-0,05 мг/кг Общая доза: не более 10 мг В/в детям от 13 до 18 лет Дозы как у взрослых В/м детям от 1 до 18 лет 0,05-0,15 мг/кг Суммарная доза: не более 10 мг
Премедикация перед вводимым наркозом	В/в медленно Доза: 1-2 мг, при необходимости введение повторяют; в/м Доза: 0,07-0,1 мг/кг	В/м Доза: 0,025-0,05 мг/кг	В/м детям от 6 месяцев до 18 лет Доза: 0,08-0,2 мг/кг У детей младше 6 месяцев, включая новорожденных, препарат по данному показанию не применяется
Вводный наркоз	В/в медленно Доза: 0,15-0,2 мг/кг (0,3-0,35 мг/кг без премедикации)	В/в медленно Доза: 0,1-0,2 мг/кг (0,15-0,3 мг/кг без премедикации, 0,15-0,25 мг/кг без	У детей по данному показанию не применяется

		премедикации у пациентов с тяжелыми системными заболеваниями)	
Седативный компонент при комбинированной анестезии	В/в медленно дробно Доза: 0,03-0,1 мг/кг или непрерывная в/в инфузия Доза: 0,03-0,1 мг/кг/ч	В/в дробное введение или непрерывная в/в инфузия в дозировках ниже, чем рекомендованы для взрослых <60 лет	У детей по данному показанию не применяется
Длительная седация в интенсивной терапии	В/в медленно дробно Начальная доза: 0,03-0,3 мг/кг, затем по 1-2,5 мг в течение 20-30 секунд с интервалом в 2 минуты. Поддерживающая доза: 0,03-0,2 мг/кг/ч	В/в инфузия у новорожденных <32 недель гестационного возраста Начальная доза: 0,03 мг/кг/ч (0,5 мкг/кг/мин) В/в инфузия у новорожденных >32 недель гестационного возраста и детей до 6 месяцев Начальная доза: 0,06 мг/кг/ч (1 мкг/кг/мин) В/в медленно детям от 6 месяцев Начальная доза: 0,05-0,2 мг/кг или В/в инфузия Доза: 0,06-0,12 мг/кг/ч (1-2 мкг/кг/мин)	

Седация с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами, производимыми под местной анестезией или без нее, а также во время их проведения

Взрослые

Раствор препарата вводят внутривенно медленно, со скоростью приблизительно 1 мг в 30 секунд. У взрослых до 60 лет начальная доза составляет 2-2,5 мг, введение осуществляется за 5-10 мин до начала процедуры. В дальнейшем мидазолам вводят в дозе 1 мг по мере необходимости. Средние суммарные дозы находятся в пределах 3,5-7,5 мг. Суммарная доза, больше чем 5 мг, обычно не требуется. У взрослых старше 60 лет/пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска, введение начинают с дозы 0,5-1 мг. В дальнейшем мидазолам вводят в дозе 0,5-1 мг по мере необходимости. Суммарная доза, больше чем 3,5 мг, обычно не требуется.

Дети

Внутривенное введение

Начальную дозу мидазолама вводят медленно в течение 2-3 минут. Затем ждут 2-5 минут, чтобы полностью оценить седативный эффект прежде, чем начать процедуру или повторить введение мидазолама. Грудным детям и детям младше 5 лет могут потребоваться значительно большие дозы, чем детям старшего возраста и подросткам.

Детям от 6 месяцев до 5 лет начальная доза составляет 0,05-0,1 мг/кг, для достижения ожидаемого результата иногда требуется общая доза до 0,6 мг/кг, но суммарная доза не должна превышать 6 мг.

Детям от 6 до 12 лет начальная доза составляет 0,025-0,05 мг/кг. Суммарная доза до 0,4 мг/кг, максимальная – 10 мг.

У детей от 13 до 18 лет режим дозирования как у взрослых.

Внутримышечное введение

Детям от 1 года до 18 лет диапазон доз составляет 0,05-0,15 мг/кг. Суммарная доза – не более 10 мг.

Премедикация перед введением наркозом

Взрослые

Премедикация перед проведением процедуры оказывает седативное действие (возникновение сонливости, устранение эмоционального напряжения), а также вызывает предоперационную амнезию. Для премедикации препарат вводят внутривенно или внутримышечно.

Внутривенное введение

Для предоперационной седации и устранения воспоминаний о предоперационных событиях мидазолам вводят внутривенно в дозе 1-2 мг, при необходимости введение повторяют.

Внутримышечное введение

Препарат вводят за 20-60 минут до вводной анестезии: взрослым до 60 лет – 0,07-0,1 мг/кг, взрослым старше 60 лет/пациентам, находящимся в крайне тяжелом состоянии, а также с

высокой степенью риска, дозу подбирают индивидуально (обычно она составляет 0,025-0,05 мг/кг). Суммарная доза составляет 2-3 мг.

Дети от 6 месяцев до 18 лет

Детям требуются относительно более высокие дозы мидазолама (из расчета на килограмм массы тела), чем взрослым. Дозы в пределах 0,08-0,2 мг/кг при внутримышечном введении являются эффективными и безопасными. Препарат вводят глубоко внутримышечно в крупную мышцу за 30-60 минут до вводного наркоза.

Дети младше 6 месяцев, включая новорожденных

Препарат по данному показанию не применяют.

Вводный наркоз

Препарат вводят внутривенно, медленно, дробно, каждую повторную дозу (увеличение не более чем на 5 мг) вводят в течение 20-30 секунд, с интервалом в 2 минуты. Для завершения ввода в наркоз начальную дозу увеличивают примерно на 25 %, либо применяют ингаляционные анестетики. При применении в комбинации с другими препаратами для вводной анестезии, начальная доза каждого препарата должна быть значительно уменьшена. Желаемый уровень анестезии достигается посредством пошагового введения.

Взрослые до 60 лет

Дозировка составляет 0,15-0,2 мг/кг (у не подвергавшихся премедикации взрослых до 60 лет доза может быть увеличена – 0,3-0,35 мг/кг). При недостаточной седации дозу мидазолама увеличивают до 0,6 мг/кг, но такие большие дозы могут замедлить процесс восстановления сознания.

Взрослые старше 60 лет/пациенты, находящиеся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска

Дозировка составляет 0,1-0,2 мг/кг (не подвергавшимся премедикации пациентам старше 60 лет обычно требуется увеличенная доза препарата – 0,15-0,3 мг/кг, не подвергшимся премедикации пациентам с тяжелыми системными заболеваниями обычно требуется меньшая доза – 0,15-0,25 мг/кг).

Дети младше 18 лет

Мидазолам не рекомендуется для вводного наркоза у детей, поскольку опыт его применения у данной возрастной группы ограничен.

Седативный компонент при комбинированной анестезии

Взрослые до 60 лет

При использовании в качестве седативного компонента в комбинированной анестезии, вводят внутривенно дробно малые дозы мидазолама (0,03-0,1 мг/кг), или проводят непрерывную

внутривенную инфузию (0,03-0,1 мг/кг/ч), обычно в комбинации с анальгетиками. Доза и интервалы между дозами варьируются согласно индивидуальной реакции пациента.

Взрослые старше 60 лет/пациенты, находящиеся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска

Используют более низкие поддерживающие дозы.

Дети младше 18 лет

Мидазолам не рекомендуется применять в качестве седативного компонента при комбинированной анестезии у детей, поскольку опыт его применения у данной возрастной группы ограничен.

Длительная седация в интенсивной терапии

Желаемый уровень седативного эффекта достигается посредством поэтапного введения мидазолама в соответствии с клинической потребностью, физическим состоянием, возрастом и сопутствующей терапией.

Взрослые

Начальная доза: внутривенно дробно 0,03-0,3 мг/кг (каждую повторную дозу в 1-2,5 мг вводят в течение 20-30 секунд, с интервалом в 2 минуты). У пациентов с гиповолемией, вазоконстрикцией, или гипотермией дозу снижают или пропускают введение.

При введении препарата совместно с сильными анальгетиками, анальгетик вводят в первую очередь, чтобы дозу мидазолама можно было безопасно титровать на фоне седативного эффекта анальгетика.

Поддерживающая доза: внутривенно 0,03-0,2 мг/кг/ч. Пациентам с гиповолемией, вазоконстрикцией или гипотермией дозу уменьшают.

Дети

Новорожденным и детям до 6 месяцев – путем непрерывной внутривенной инфузии начиная с 0,03 мг/кг/ч (0,5 мкг/кг/мин) для новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель или 0,06 мг/кг/ч (1 мкг/кг/мин) для новорожденных с гестационным возрастом более 32 недель и детям до 6 месяцев. Введение повышенной начальной дозы не рекомендуется, можно увеличить скорость инфузии в течение нескольких первых часов для достижения терапевтической концентрации в плазме. Скорость инфузии необходимо периодически пересматривать, особенно в первые 24 часа, чтобы вводить наименьшую эффективную дозу и снизить риск кумуляции препарата. Необходим тщательный контроль за частотой дыханий и насыщением крови кислородом.

Детям старше 6 месяцев, подвергающимся интубации и вентиляции легких начальную дозу 0,05-0,2 мг/кг вводят внутривенно медленно, по крайней мере, в течение 2-3 минут, до

установления желаемого клинического эффекта или путем длительной внутривенной инфузии в дозе 0,06-0,12 мг/кг/ч (1-2 мкг/кг/мин).

При необходимости, для усиления или поддержания желаемого эффекта, скорость инфузии можно увеличить или уменьшить (обычно на 25 % от начальной или последующей скорости) или вводить дополнительные дозы мидазолама. Если инфузию мидазолама начинают пациентам с нарушениями гемодинамики, обычную нагрузочную дозу необходимо титровать мелкими «шагами», контролируя гемодинамические показатели (снижение артериального давления). Необходим тщательный контроль частоты дыханий и насыщения крови кислородом.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин), фармакокинетика мидазолама после однократного внутривенного введения сопоставима с таковой у здоровых добровольцев. После длительной инфузии в отделении интенсивной терапии средняя продолжительность седативного эффекта у пациентов с почечной недостаточностью, была значительно выше, вероятно, из-за накопления глюкуронида α -гидроксимидазолама.

Данные о применении мидазолама у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью печеночный клиренс мидазолама снижается (с последующим увеличением его $T_{1/2}$), в связи с чем его клинический эффект может быть более выраженным и продолжительным. Поэтому требуется снижение дозы мидазолама и контроль жизненно важных функций организма.

Взрослые старше 60 лет/пациенты, находящиеся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска обычно нуждаются в более низких дозах мидазолама. Необходим тщательный постоянный контроль жизненно важных показателей.

Способ применения

Внутривенно, внутримышечно.

При применении в детской практике необходимо помнить, что внутримышечная инъекция болезненна.

Доношенным и недоношенным новорожденным, детям младше 6 месяцев, а также детям с массой тела менее 15 кг не рекомендуется введение растворов мидазолама с концентрацией более 1 мг/мл. Растворы с более высокой концентрацией необходимо разводить до концентрации 1 мг/мл.

Раствор препарата Мидазолам в ампулах можно разводить 0,9 % раствором хлорида натрия, 5 % и 10 % раствором декстрозы (глюкозы), раствором Рингера и раствором Хартманна в соотношении 15 мг мидазолама на 100-1000 мл инфузионного раствора.

Перед введением необходимо осмотреть раствор. Только прозрачный раствор без видимых посторонних частиц пригоден к использованию.

Не следует разводить препарат Мидазолам 6 % раствором декстрана со средней молекулярной массой 50000-70000 Da в декстрозе. Нельзя смешивать мидазолам со щелочными растворами, так как мидазолам образует осадок с бикарбонатом натрия. Применения других растворителей, помимо указанных выше, следует избегать.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя. Время хранения не должно превышать 24-х часов при температуре от 2 до 8 °C и только в том случае, если приготовление раствора производилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Ампулы препарата Мидазолам предназначены только для однократного использования. Неиспользованный раствор следует уничтожить.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции генерализованной гиперчувствительности (кожные, сердечно-сосудистые, бронхоспазм), ангионевротический отек, анафилактический шок.

Психические нарушения: частота неизвестна – спутанность сознания, эйфория, галлюцинации, бред; парадоксальные реакции – агитация, непроизвольные движения (включая тонико-клонические судороги, тремор), гиперактивность, враждебность, гнев и агрессивность, пароксизмы возбуждения (особенно у детей и пациентов старческого возраста); зависимость, синдром отмены (см. «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – послеоперационная сонливость и длительный седативный эффект, снижение концентрации внимания, головная боль, головокружение, атаксия, антероградная амнезия продолжительность которой непосредственно зависит от дозы. Антероградная амнезия может иметь место в конце процедуры, в отдельных случаях она продолжается дольше. Ретроградная амнезия,

тревожность, сонливость и бред при выходе из наркоза, атетойдные движения, нарушения сна, дисфония, нечеткая речь, парестезии. У недоношенных детей и новорожденных возможны судороги.

Нарушения со стороны органа зрения: частота неизвестна – нарушение и ухудшение остроты зрения, двоение, нистагм, миоз, периодические подергивания век, нарушение рефракции.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: частота неизвестна – заложенность в ушах, потеря равновесия. Применение бензодиазепинов увеличивает риск падений и переломов. В зоне особого риска находятся пациенты, принимающие сопутствующие седативные препараты, употребляющие алкоголь, а также пациенты пожилого и старческого возраста.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – остановка сердца, брадикардия, тахикардия, бигеминия, преждевременное сокращение желудочков, вазовагальный криз, ритм атриовентрикулярного соединения, риск развития синдрома Коуниса. Вероятность угрожающих жизни реакций выше у взрослых старше 60 лет и у пациентов с сопутствующей дыхательной недостаточностью или сердечной недостаточностью, особенно если препарат вводится слишком быстро или в большой дозе.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна – снижение артериального давления, вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: частота неизвестна – тяжелые респираторные нежелательные явления, заключающиеся в угнетении, остановке дыхания, развитии апноэ, диспноэ, ларингоспазма. Вероятность таких угрожающих жизни реакций выше у пациентов старше 60 лет и у лиц с сопутствующей дыхательной недостаточностью или сердечной недостаточностью, особенно если препарат вводится слишком быстро или в большой дозе. Икота, бронхоспазм, гипервентиляция, свистящее дыхание, поверхностное дыхание, обструкция дыхательных путей, тахипноэ.

Желудочно-кишечные нарушения: частота неизвестна – тошнота, рвота, запор, сухость во рту, кислый привкус во рту, слюнотечение, отрыжка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – кожная сыпь, крапивница, зуд.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частота неизвестна – эритема и боли в месте инъекции, тромбофлебит, тромбоз, повышенная чувствительность.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Головокружение, атаксия, дизартрия, нистагм. Передозировка редко приводит к угрожающим жизни состояниям, но могут возникать арефлексия, одышка, мышечная гипотония, угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, кома. Симптомы передозировки обычно длятся несколько часов, но могут быть и более продолжительны, особенно у пожилых, у которых они могут носить циклический характер. У пациентов с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы респираторные нарушения протекают в более тяжелой форме.

Производные бензодиазепина могут усиливать действие других средств, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя.

Лечение

Искусственная вентиляция легких, мероприятия, направленные на поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы.

В случае тяжелой интоксикации, сопровождаемой комой или угнетением дыхания, назначают антагонист бензодиазепиновых рецепторов – флумазенил. Его следует применять с осторожностью в случае смешанной передозировки у пациентов с эпилепсией, которые уже принимали производные бензодиазепина; с особой осторожностью применять у пациентов, которые ранее получали терапию средствами, снижающими порог судорожной готовности (например, трициклическими антидепрессантами) или у пациентов с отклонениями от нормы на электрокардиограмме (ЭКГ) (расширением комплекса QRS и удлинением интервала QT). За более подробными сведениями следует обратиться к инструкции по применению флумазенила.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия

Метаболизм мидазолама опосредован, главным образом, изоферментом системы цитохрома P450 (CYP3A4). Вещества, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4, имеют потенциальную возможность увеличивать и уменьшать плазменную концентрацию, а, следовательно, и фармакодинамические эффекты мидазолама. Помимо влияния на активность изофермента CYP3A4 не обнаружено другого механизма, вызывающего клинически значимые изменения в результате лекарственного взаимодействия мидазолама с другими веществами. Однако существует теоретическая возможность вытеснения препарата из связи с белками плазмы (альбумином) при одновременном его применении с лекарственными веществами с достаточно высокими терапевтическими концентрациями в плазме крови.

Не выявлены случаи влияния мидазолама на фармакокинетику других препаратов.

Принимая во внимание тот факт, что возможно усиление и увеличение продолжительности фармакологических эффектов мидазолама при его совместном использовании с веществами-ингибиторами изофермента CYP3A4, рекомендуется тщательное наблюдение за клиническими эффектами, а также за показателями жизненно важных функций. В зависимости от степени ингибирующего влияния на изофермент CYP3A4 доза мидазолама может быть значительно уменьшена. С другой стороны, совместное применение мидазолама с препаратами-индукторами изофермента CYP3A4 может привести к необходимости в увеличении дозы мидазолама для достижения желаемого эффекта.

В случае индукции изофермента CYP3A4 или его необратимого ингибирования (в этом случае происходит необратимое взаимодействие с цитохромом P450, в результате которого образуются сложные инактивированные комплексы) влияние на фармакокинетику мидазолама может сохраняться в течение нескольких дней после введения ингибиторов изофермента CYP3A4.

Примером необратимого ингибирования изофермента CYP3A4 служит применение антибактериальных (кларитромицин, эритромицин, изониазид), антигипертензивных препаратов (верапамил, дилтиазем), препаратов для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (ингибиторы протеазы ВИЧ, делавирдин), половых стероидных гормонов (гестоден) и модуляторов их рецепторов (ралоксифен), а также некоторых веществ растительного происхождения (бергамоттин, который в частности содержится в грейпфруте).

В отличие от других необратимых ингибиторов этинилэстрадиол/норгестрел при его использовании в качестве перорального контрацептива, и грейпфрутовый сок (200 мл) не оказывают значительного влияния на величину плазменной концентрации мидазолама при его внутривенном введении. Интенсивность ингибирующего/индуцирующего действия препаратов варьирует в широких пределах.

Способ применения мидазолама также оказывает влияние на степень изменений фармакокинетических параметров вследствие модуляции активности изофермента CYP3A4.

При внутривенном введении можно ожидать меньшую степень изменения плазменной концентрации по сравнению с пероральным способом применения, так как модуляция активности изофермента CYP3A4 оказывает влияние не только на общий клиренс, но также на биодоступность мидазолама при его пероральном приеме.

Ниже приводятся примеры возможных случаев лекарственного взаимодействия мидазолама при внутривенном введении с другими лекарственными препаратами.

Ингибиторы и индукторы этого изофермента могут вступать в лекарственные взаимодействия с мидазоламом.

Препараты-ингибиторы изофермента CYP3A4

Противогрибковые средства из группы азолов

Кетоконазол в 5 раз увеличивает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама, примерно в 3 раза увеличивает конечный период полувыведения.

Парентеральное введение мидазолама совместно с кетоконазолом должно осуществляться в отделении интенсивной терапии или отделении, где имеются возможности для тщательного клинического мониторингования и необходимого лечения в случае угнетения дыхания и/или развития продолжительной седации. Необходим индивидуальный подбор дозы препарата, а также поэтапное введение, особенно, в случаях более чем однократного введения мидазолама.

Итраконазол и флуконазол в 2-3 раза увеличивают плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама. Увеличивают конечный период полувыведения мидазолама в 2,4 раза (итраконазол) и в 1,5 раза (флуконазол). При болюсном введении мидазолама для кратковременной седации итраконазол и флуконазол не усиливают его эффекты в клинической значимой степени, поэтому коррекция дозы не требуется. Однако, при назначении мидазолама в больших дозах коррекция дозы может стать необходимой. Длительная инфузия мидазолама пациентам, получающим системные антимикотики (например, в интенсивной терапии) может удлинить снотворное действие препарата, если его доза не титруется в соответствии с эффектом.

Применение позаконазола в дозе 200 мг 1 раз в день повышает площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) мидазолама – субстрата CYP3A4 – на 83 % после его в/в введения. Следует соблюдать осторожность при совместном применении позаконазола и мидазолама, вводимого в/в, при этом может потребоваться снижение дозы мидазолама. Если позаконазол применяют совместно с мидазоламом, принимаемым внутрь, который при повышении концентрации в плазме может вызывать серьезные нежелательные явления, то следует тщательно контролировать концентрацию мидазолама в крови и отслеживать возможное развитие нежелательных явлений и при необходимости снижать его дозу.

Применение позаконазола в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней повышает максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC мидазолама (0,4 мг в/в 1 раз в день) в среднем в 1,3 и 4,6 раза, соответственно. Применение позаконазола в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней повышает C_{max} и AUC мидазолама (при его в/в введении) в 1,6 и 6,2 раза, соответственно. Оба режима дозирования позаконазола увеличивают C_{max} и AUC мидазолама, принимаемого внутрь в дозе 2 мг 1 раз в день, в 2,2 и 4,5 раза, соответственно. Кроме того, применение позаконазола в дозах 200 и 400 мг увеличивает $T_{1/2}$ мидазолама примерно с 3-4 до 8-10 ч при совместном применении. Следует соблюдать осторожность при назначении мидазолама, который метаболизируется изоферментом CYP3A4, пациентам, получающим позаконазол.

Вориконазол увеличивает концентрацию в плазме и период полувыведения мидазолама в 3 раза.

Макролиды

Эритромицин увеличивает в 1,6-2 раза плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама, примерно в 1,5-1,8 раза увеличивает конечный период полувыведения. Хотя, отмечавшиеся при этом изменения фармакодинамики были относительно небольшими, рекомендуется корректировать дозу внутривенно вводимого мидазолама, особенно при назначении больших доз.

Кларитромицин увеличивает в 2,5 раза плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама, примерно в 1,5-2 раза увеличивает конечный период полувыведения.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

При совместном применении мидазолама с лопинавиром и ритонавиром (бустерная комбинация) плазменная концентрация внутривенно введенного мидазолама увеличивается в 5,4 раза, что сочетается с таким же увеличением конечного периода полувыведения.

Саквинавир усиливал лишь субъективное ощущение эффекта мидазолама, поэтому пациентам, принимающим саквинавир, можно вводить внутривенные болюсные дозы мидазолама. При длительной инфузии мидазолама рекомендуется снизить начальную дозу на 50 %. Парентеральное введение мидазолама совместно с ингибиторами протеазы ВИЧ требует соблюдения условий госпитализации (см. Противогрибковые средства из группы азолов, кетоконазол).

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов

Циметидин увеличивает равновесные концентрации мидазолама в плазме на 26 %, а ранитидин на них не влияет. Одновременное назначение мидазолама и циметидина или ранитидина не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику и фармакодинамику мидазолама. Мидазолам можно вводить внутривенно в обычных дозах одновременно с циметидином и ранитидином.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Однократный прием дилтиазема увеличивает плазменную концентрацию мидазолама при его внутривенном введении примерно на 25 % и удлиняет конечный период полувыведения на 43 %.

Другие лекарственные препараты

Аторвастатин в 1,4 раза увеличивает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама.

Препараты-индукторы изофермента CYP3A4

После приема рифампицина в течение 7 дней в дозе 600 мг в сутки концентрация мидазолама в плазме крови при внутривенном введении уменьшается приблизительно на 60 %. Конечный период полувыведения уменьшается примерно на 5-60 %

Фитопрепараты и продукты питания

Экстракт корня эхинацеи пурпурной уменьшает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама на 20 %. Конечный период полувыведения уменьшается приблизительно на 42 %.

Зверобой обыкновенный (продырявленный) уменьшает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама приблизительно на 20-40 %. Конечный период полувыведения уменьшается приблизительно на 15-17 %.

Прочие взаимодействия

Фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия между циклоспорином и мидазоломом нет; коррекция дозы мидазолама при одновременном применении с циклоспорином не требуется.

Нитрендипин не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику препарата мидазолам. Оба препарата можно назначать одновременно; коррекция дозы мидазолама не требуется.

Оральные контрацептивы не влияют на фармакокинетику внутримышечно вводимого мидазолама; эти препараты можно применять одновременно без коррекции дозы мидазолама.

Вследствие высокой терапевтической концентрации в сыворотке крови, вальпроевая кислота может вытеснять мидазолам из связи с белками плазмы крови (альбумином), что может привести к усилению клинического эффекта мидазолама, вводимого в условиях экстренной седации. На фоне применения вальпроевой кислоты усиливается угнетение ЦНС.

Фармакодинамические взаимодействия

Совместное введение мидазолама с другими седативными и снотворными средствами, а также в сочетании с алкоголем, может привести к усилению седативного и снотворного эффектов.

Подобное взаимодействие возможно при приеме опиатов и опиоидов (при их приеме в качестве анальгетиков и противокашлевых средств, средств заместительной терапии), антипсихотических средств (нейролептиков), различных бензодиазепинов, используемых в качестве анксиолитиков или снотворных средств, барбитуратов, пропофола, кетамина, этомидата, также при одновременном приеме мидазолама с антидепрессантами с седативным действием, антигистаминными средствами и гипотензивными средствами центрального действия. При совместном применении лекарственных препаратов необходимо адекватное мониторирование показателей жизненно важных функций. Следует избегать одновременного приема мидазолама и алкоголя.

Мидазолам уменьшает минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков.

Проведение спинальной анестезии может усиливать седативный эффект мидазолама при его внутривенном введении. В таком случае необходимо уменьшение дозы мидазолама.

Также уменьшение дозы внутривенно вводимого мидазолама необходимо в случаях его одновременного применения с лидокаином или бупивакаином при их внутримышечном введении.

Препараты, активирующие деятельность головного мозга, улучшающие память, внимание, такие как ингибитор ацетилхолинэстеразы – физостигмин, могут уменьшить снотворный эффект мидазолама. Подобным образом, 250 мг кофеина частично уменьшают седативный эффект мидазолама.

В клинических исследованиях с гинкго двулопастного листьев экстрактом было выявлено как ингибирование, так и индуцирование изоферментов цитохрома P450. При совместном приеме гинкго двулопастного листьев экстракта с мидазоламом концентрация последнего изменялась предположительно из-за воздействия на CYP3A4.

Особые указания

Особую осторожность следует проявлять при назначении мидазолама следующим группам пациентов:

- пациенты старше 60 лет;
- дети в возрасте до 6 месяцев (особенно новорожденные и недоношенные);
- пациенты с тяжелым общим состоянием или хроническими заболеваниями (например, с хронической дыхательной недостаточностью, хронической почечной, печеночной или сердечной недостаточностью);
- пациенты с ожирением;
- пациенты с миастенией (в связи с миорелаксирующими свойствами мидазолама, как и у других средств, угнетающих ЦНС);
- пациенты с алкогольной и наркотической интоксикацией с угнетением жизненно важных функций, с алкоголизмом или наркоманией (в том числе в анамнезе);
- пациенты с органическими поражениями головного мозга, в состоянии шока, комы.

Применение мидазолама у детей

Применение мидазолама требует особой осторожности у детей.

У детей с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями доза должна быть снижена, необходим постоянный контроль жизненно важных функций.

У новорожденных период полувыведения мидазолама может удлиняться.

Особая осторожность нужна при проведении седации у недоношенных новорожденных (рожденных на сроке беременности менее 36 недель) из-за опасности апноэ. Следует избегать быстрого введения препарата у этой группы пациентов.

Недоношенные и доношенные новорожденные

Из-за повышенного риска развития апноэ, рекомендуется проявлять особую осторожность при применении у неинтубированных недоношенных или доношенных новорожденных. В этих случаях, необходим тщательный мониторинг частоты дыхания и насыщения крови кислородом. Быстрое введение препарата не рекомендуется. Вследствие незрелости метаболических функций новорожденные подвержены угнетению дыхания. У детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью профилактики нарушений дыхания препарат следует вводить медленно.

Дети в возрасте до 6 месяцев

Не рекомендуется применение препарата для достижения седативного эффекта и премедикации у детей младше 6 месяцев.

Дети в возрасте до 6 месяцев особенно восприимчивы к обструкции дыхательных путей и гиповентиляции, поэтому увеличение дозы осуществляют малыми шагами. Кроме того, необходим тщательный мониторинг частоты дыхания и насыщения крови кислородом (см. также «Недоношенные и доношенные новорожденные»).

Привыкание

Есть сообщения о некотором снижении эффективности при длительном введении мидазолама для седации в отделениях интенсивной терапии.

Зависимость

Применение мидазолама даже в терапевтических дозах, особенно длительное (седация в отделениях интенсивной терапии), может приводить к формированию физической зависимости. Риск возникновения зависимости увеличивается с увеличением дозы препарата и продолжительности его применения, а также у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих в анамнезе наркотическую зависимость.

Синдром «отмены»

Внезапная отмена препарата после длительного применения может сопровождаться синдромом «отмены», который может проявляться следующими симптомами: головная боль, мышечная боль, беспокойство, напряжение, житация, спутанность сознания, раздражительность, «рикошетная» бессонница, перепады настроения, галлюцинации и судороги. Во избежание синдрома «отмены» рекомендуется постепенное снижение дозы препарата вплоть до его отмены.

Амнезия

Мидазолам может вызывать антероградную амнезию (зачастую это желательный эффект, например, до и во время хирургических и диагностических процедур), длительность которой прямо пропорциональна введенной дозе. Для амбулаторных пациентов, выписывающихся сразу после операции, длительная амнезия может доставить неудобство, поэтому после парентерального введения мидазолама пациент должен быть выписан только в сопровождении медицинского персонала или близких ему лиц.

Парадоксальные реакции

При применении мидазолама были зарегистрированы парадоксальные реакции: ажитация, непроизвольные движения (в том числе тонико-клонические судороги и мышечный тремор), гиперактивность, враждебность, вспышки гнева, агрессивность, пароксизмальная тревога и нападения. Эти реакции возникают при введении высоких доз и (или) при быстром введении препарата. Наибольшая частота этих реакций наблюдается у детей и пожилых людей.

Изменение терапевтической эффективности мидазолама

У пациентов, применяющих индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A4, терапевтическая эффективность мидазолама может изменяться, поэтому может возникнуть необходимость в коррекции дозы мидазолама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Метаболизм мидазолама может быть замедлен у пациентов с печеночной недостаточностью, низким сердечным выбросом и у новорожденных (см. раздел «Фармакокинетика»).

Одновременное употребление алкоголя и (или) средств, угнетающих ЦНС

В период лечения нельзя принимать этанол, особенно в первые 6 часов после применения препарата. Следует избегать одновременного применения мидазолама с алкоголем или средствами, угнетающими ЦНС. Такое применение может увеличить клинические эффекты мидазолама и привести к тяжелой седации или клинически значимому угнетению дыхания (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Алкоголизм или наркомания

У пациентов с алкоголизмом или наркоманией в анамнезе следует избегать применения мидазолама и других производных бензодиазепина.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в разовой дозе, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Мидазолам может вызывать седацию, амнезию, снижение концентрации внимания, нарушение мышечных функций, что оказывает отрицательное влияние на способность к вождению

автомобиля или работу с механизмами. Не следует управлять транспортными средствами или работать с машинами и механизмами до полного прекращения эффекта препарата. Возобновление подобной деятельности должно происходить с разрешения лечащего врача.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл.

По 1 мл или 3 мл в ампулы из бесцветного стекла первого гидролитического класса.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению препарата, ножом или скарификатором ампульным в пачку из картона.

20, 50 или 100 контурных ячейковых упаковок вместе с равным количеством инструкций по применению препарата, ножами или скарификаторами ампульными в коробку из картона или в ящик из гофрированного картона (для стационара).

При упаковке ампул с кольцами и точками надлома ножи или скарификаторы ампульные не вкладывают.

Условия хранения

В соответствии с правилами хранения психотропных веществ, внесенных в Список III «Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Производство готовой лекарственной формы:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 2

Выпускающий контроль качества:

г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25, стр. 1

Владелец регистрационного удостоверения/наименование, адрес организации, принимающей претензии потребителя:

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»

Россия, 109052, г. Москва, ул. Новохохловская, д. 25

Тел./факс: (495) 678-00-50/911-42-10

<http://www.endopharm.ru>

Начальник Управления по внедрению
и регистрации лекарственных препаратов
ФГУП «Московский эндокринный завод»



О.В. Баклыкова