МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ДОРМИКУМ® (DORMICUM®)

Регистрационный номер

П N016119/01

Торговое наименование

Дормикум®

Международное непатентованное название

Мидазолам

Лекарственная форма

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: мидазолам 5 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид – 5 мг, хлористоводородная кислота – 2.76 мг, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Снотворное средство

Код АТХ [N05CD08]

59796

Фармакологические свойства

Бензодиазепин короткого действия.

Активное вещество препарата Дормикум® - мидазолам - относится к группе имидобензодиазепинов. Свободное основание является липофильным веществом, плохо растворимым в воде.

Наличие основного атома азота в положении 2 имидобензодиазепинового кольца позволяет мидазоламу образовывать с кислотами водорастворимые соли. Фармакологическое действие препарата отличается быстрым началом и - из-за быстрой биотрансформации - короткой продолжительностью. Благодаря своей низкой токсичности, мидазолам имеет большой терапевтический интервал.

Механизм действия

Мидазолам стимулирует ионотропные рецепторы $ГАМК_A$, расположенные в центральной нервной системе. В присутствии ГАМК мидазолам связывается с рецепторами бензодиазепинов на каналах для ионов хлора, что приводит к активации рецептора ГАМК и снижению возбудимости подкорковых структур головного мозга. Вследствие этого мидазолам оказывает седативное и снотворное действие, а также анксиолитическое, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Описано несколько подтипов рецепторов $ГАМК_A$. Седация, антероградная амнезия и противосудорожная активность опосредуются через $ГАМК_A$ рецептор, в основном содержащий α_1 субъединицу, анксиолитическая и миорелаксирующая активность ассоциирована с воздействием на $ГАМК_A$ рецептор, в основном содержащий α_2 субъединицу.

Мидазолам обладает очень быстрым седативным и выраженным снотворным эффектом. После парентерального введения возникает непродолжительная антероградная амнезия (больной не помнит о событиях, происходивших в период наиболее интенсивного действия активного вещества).

Фармакокинетика

Всасывание после внутримышечного введения

Мидазолам всасывается из мышечной ткани быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 30 мин. Абсолютная биодоступность после внутримышечного введения превышает 90%.

Распределение

После внутривенного введения кривая концентрации мидазолама в плазме характеризуется одной или двумя четко выраженными фазами распределения. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 0.7-1.2 л/кг массы тела. Степень связывания с белками плазмы, главным образом, с альбумином, равна 96-98%. В спинномозговую жидкость мидазолам проходит медленно и в незначительных количествах. Мидазолам медленно проходит через плацентарный барьер и попадает в кровоток плода; малые его количества обнаруживаются в грудном молоке.

Метаболизм

Мидазолам выводится практически исключительно путем биотрансформации. Мидазолам гидроксилируется изоферментом 3А4 системы цитохрома Р450. Основным метаболитом в плазме и моче является α-гидроксимидазолам. Концентрация α-гидроксимидазолама в плазме составляет 12% от концентрации мидазолама. α-Гидроксимидазолам обладает фармакологической активностью, но лишь в минимальной степени (около 10%) обусловливает эффекты внутривенно введенного мидазолама. Данные о роли генетического полиморфизма в окислительном метаболизме мидазолама отсутствуют.

Выведение

У здоровых добровольцев период полувыведения составляет 1.5-2.5 ч. Плазменный клиренс равен 300-500 мл/мин. Выведение мидазолама из организма происходит, в основном, почками: 60-80% полученной дозы выводится с мочой в виде глюкуронида α-гидроксимидазолама. В виде неизмененного препарата в моче обнаруживается менее 1% принятой дозы. Период полувыведения метаболита составляет менее 1 часа. При внутривенном капельном введении мидазолама кинетика его выведения не отличается от таковой после струйного введения.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

У пациентов *старше 60 лет* период полувыведения может увеличиваться в 4 раза.

У *детей от 3 до 10 лет* период полувыведения после внутривенного введения короче, чем у взрослых (1-1.5 ч), что соответствует увеличенному метаболическому клиренсу препарата.

У *новорожденных* – возможно, в силу незрелости печени – период полувыведения увеличен и составляет, в среднем, 6-12 ч, а клиренс препарата замедлен.

1 59796

У людей *с ожирением* период полувыведения больше (8.4 ч), чем у людей с нормальной массой тела, вероятно вследствие увеличения объема распределения, скорректированного с учетом общей массы тела, примерно на 50%. Клиренс препарата значительно не изменен.

Период полувывсдения препарата у больных *с циррозом печени* может удлиняться, а клиренс – уменьшаться, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев.

Период полувыведения препарата у больных с *хронической почечной недостаточностью* аналогичен таковому у здоровых добровольцев.

У больных, находящихся в *крайне тяжелом состоянии*, период полувыведения мидазолама увеличивается.

При *хронической сердечной недостаточности* период полувыведения мидазолама также больше, чем у здоровых лиц.

Показания

Взрослые

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

Премедикация перед вводным наркозом.

Вводный наркоз.

В качестве седативного компонента при комбинированной анестезии.

Длительная седация в интенсивной терапии.

Дети

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

Премедикация перед вводным наркозом.

Длительная седация в интенсивной терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к бензодиазепинам или к любому компоненту препарата.

Острая дыхательная недостаточность, острая легочная недостаточность.

Шок, кома, острая алкогольная интоксикация с угнетением жизненно важных функций.

Закрытоугольная глаукома.

59796

ХОБЛ (тяжелое течение).

Период родов.

Беременность и период кормления грудью

Данных для оценки безопасности мидазолама при беременности недостаточно.

Бензодиазепины не следует применять во время беременности, если только им нет более безопасной альтернативы. Назначение препарата 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 стадиях беременности длительно получали бензодиазепины, может сформироваться физическая зависимость с определенным риском синдрома абстиненции в постнатальном периоде.

Поскольку мидазолам в малых количествах проникает в грудное молоко, кормящим матерям рекомендуется прерывать кормление грудью в течение 24 ч после приема мидазолама.

С осторожностью

Возраст старше 60 лет, крайне тяжелое состояние, дыхательная недостаточность, нарушение функции почек и печени, сердечная недостаточность, недоношенные дети (из-за опасности апноэ), новорожденные младше 6 месяцев, miastenia gravis.

Способ применения и дозы

Мидазолам - сильное седативное средство, требующее медленного введения и индивидуального подбора дозы.

Дозу следует подбирать индивидуально, также настоятельно рекомендуется титрование дозы для безопасного достижения нужного седативного действия, которое соответствует клинической потребности, физическому состоянию и возрасту больного, а также получаемой им медикаментозной терапии.

У больных старше 60 лет, пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска и у пациентов детского возраста дозу следует выбирать осторожно, учитывая индивидуальные факторы риска.

Действие препарата начинается примерно через 2 минуты после внутривенного введения. Максимальный эффект достигается в течении 5-10 минут.

59796

Седация с сохранением сознания

Для седации с сохранением сознания перед диагностической или хирургической процедурой, препарат Дормикум® вводят *внутривенно*. Дозу следует подбирать индивидуально, проводить ее титрование; препарат нельзя вводить быстро или струйно. Наступление седации варьирует индивидуально, в зависимости от состояния больного и режима дозирования (скорости введения, величины дозы). При необходимости возможно повторное введение.

Дормикум® в целях седации с сохранением сознания следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями дыхательной функции (см. раздел «Особые указания»).

Взрослые

Дормикум® следует вводить внутривенно медленно, со скоростью приблизительно 1 мг в 30 сек.

- *Возраст <60 лет*

Начальная доза составляет 2-2.5 мг, вводится за 5-10 минут до начала процедуры. При необходимости возможно повторное введение в дозе 1 мг. Средняя суммарная доза находится в интервале 3.5-7.5 мг. Обычно бывает достаточно суммарной дозы, не превышающей 5 мг.

- *Возраст ≥60 лет; пациенты, находящиеся в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска*

Начальную дозу снижают до 0.5-1 мг и вводят ее за 5-10 мин до начала процедуры. При необходимости проводят повторное введение в дозе 0.5-1 мг. Поскольку у этих больных максимальный эффект может достигаться не столь быстро, дополнительные дозы нужно титровать медленно и осторожно. Обычно бывает достаточно суммарной дозы, не превышающей 3.5 мг.

Дети

Внутривенное введение препарата Дормикум® проводится медленным титрованием до достижения эффекта. Начальную дозу препарата Дормикум® вводят в течение 2-3 минут. Затем, прежде чем приступать к процедуре или вводить повторную дозу, рекомендуется выждать еще 2-5 минут для оценки седативного эффекта. Если седацию необходимо усилить, дозу продолжают титровать мелкими «шагами» до достижения необходимой степени седации. Грудным детям и детям младше 5 лет могут потребоваться значительно большие дозы, чем детям старшего возраста и подросткам.

59796

- *<6 месяцев*

Дети младше 6 месяцев особенно склонны к обструкции дыхательных путей и гиповентиляции, поэтому применение препарата Дормикум® в целях седации с сохранением сознания у детей младше 6 месяцев не рекомендуется, кроме случаев, когда возможная польза превышает потенциальные риски. В этих случаях крайне важно титровать дозу мелкими «шагами» до достижения клинического эффекта, а также тщательно наблюдать за пациентами. Начальная доза должна быть минимально возможной при имеющихся технических характеристиках используемого оборудования

- *От 6 мес. до 5 лет*

Начальная доза составляет 0.05-0.1 мг/кг. Для достижения желаемого эффекта суммарная доза может быть увеличена до 0.6 мг/кг, однако она не должна превышать 6 мг. При введении более высоких доз возможно развитие продолжительной седации и риска гиповентиляции (см. раздел «Особые указания»).

- *От 6 до 12 лет*

Начальная доза составляет 0.025-0.05 мг/кг, суммарная доза может быть увеличена до 0.4 мг/кг, однако она не должна превышать 10 мг. При введении более высоких доз возможно развитие продолжительной седации и риска гиповентиляции (см. раздел «Особые указания»).

- *От 13 до 16 лет*

Дозы для детей от 13 до 16 лет – такие же, как для взрослых.

Внутримышечное введение (дети от 1 года до 16 лет)

Рекомендуемая доза 0.05-0.15 мг/кг, вводится за 5-10 минут до процедуры. Обычно бывает достаточно суммарной дозы, не превышающей 10 мг.

При массе 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.

Наркоз

Премедикация

Премедикация препаратом Дормикум® незадолго до процедуры оказывает седативное действие (возникновение сонливости, и устранение эмоционального напряжения), а также вызывает предоперационную амнезию. Для премедикации препарат вводят *внутривенно или внутримышечно* (глубоко в мышцу за 20-60 мин до вводного наркоза).

59796

После введения препарата Дормикум® для выявления симптомов передозировки необходимо обязательное наблюдение за пациентом, так как индивидуальная чувствительность к препарату может варьировать.

Дормикум® можно применять в сочетании с антихолинергическими средствами.

Взрослые <60 лет и относящиеся к классу I и II по классификационной системе оценки физического статуса, принятой Американским Обществом Анестезиологов

Для предоперационной седации и устранения памяти на предоперационные события препарат, вводят в дозе 1-2 мг *внутривенно*, при необходимости повторяя введение, или *внутримышечно* - в дозе 0.07-0.1 мг/кг массы тела.

Взрослые ≥60 лет, пациенты в крайне тяжелом состоянии, пациенты с высокой степенью риска

Требуется снижение и индивидуальный подбор дозы.

Рекомендуемая начальная доза при *внутривенном введении* составляет 0.5 мг, при необходимости дозу повышают медленным титрованием. Прежде чем вводить повторную дозу, необходимо выждать 2-3 минуты для оценки эффекта.

Рекомендуемая доза при *внутримышечном введении* составляет 0.025-0.05 мг/кг (обычно 2-3 мг), при условии что пациент одновременно не получает наркотические средства.

Доза препарата Дормикум® должна быть снижена при его одновременном введении с наркотическими анальгетиками.

Детям от 1 до 15 лет требуются относительно более высокие дозы (из расчета на кг массы тела), чем взрослым.

Дозы в пределах 0.08-0.2 мг/кг при *внутримышечном введении* являются эффективными и безопасными. Препарат необходимо вводить глубоко в крупную мышцу за 30-60 мин до вводного наркоза.

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

Вводный наркоз

Если Дормикум® используется для вводного наркоза перед введением других анестетиков, индивидуальная реакция больных может быть различной. Дозу следует титровать до достижения желаемого эффекта в соответствии с возрастом и клиническим состоянием больного. При введении Дормикума® перед или в комбинации с другими внутривенными или

59796

ингаляционными препаратами для вводного наркоза начальные дозы каждого из препаратов могут быть значительно уменьшены, иногда до 25% от установленной начальной дозы. Желаемый уровень седации достигается путем ступенчатого титрования дозы. Индукционную дозу препарата Дормикум® следует вводить внутривенно медленно, дробно. Каждое последующее введение препарата в количестве не более 5 мг, следует проводить в течение 20-30 секунд, делая 2-х минутные интервалы между введениями.

Взрослые <60 лет

Доза 0.2 мг/кг вводится *внутривенно* на протяжении 20-30 секунд, выжидая 2 минуты для оценки эффекта. Обычно данной дозы достаточно для достижения удовлетворительного эффекта.

При отсутствии премедикации доза может быть увеличена до 0.3-0.35 мг/кг массы тела. Она вводится внутривенно на протяжении 20-30 секунд, выжидая 2 минуты для оценки эффекта. При необходимости для завершения индукции препарат вводится дополнительно в количествах равных примерно 25% от начальной дозы. В качестве альтернативы для завершения индукции можно использовать жидкие ингаляционные анестетики. В случаях невосприимчивости индукционная доза препарата Дормикум® может достигать 0.6 мг/кг, однако восстановление сознания после таких доз может быть замедлено.

Взрослые ≥60 лет, пациенты в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска

При отсутствии премедикации, требуются наименьшие индукционные дозы препарата Дормикум®, равные 0.15-0.2 мг/кг. При наличии премедикации, рекомендуется *внутривенное введение* 0.05-0.15 мг/кг на протяжении 20-30 секунд, выжидая 2 минуты для оценки эффекта. Обычно данной дозы достаточно.

Дети

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

В качестве седативного компонента при комбинированной анестезии

Взрослые <60 лет

Применение препарата Дормикум® в качестве седативного компонента при комбинированной анестезии проводится либо путем *дробного внутривенного введения малых доз* (0.03-0.1 мг/кг), либо путем *непрерывной внутривенной инфузии* в дозе 0.03-0.1 мг/кг в час,

обычно в сочетании с анальгетиками. Дозы и интервалы между введениями зависят от индивидуальной реакции больного.

Взрослые ≥60 лет, пациенты в крайне тяжелом состоянии, а также с высокой степенью риска

Для поддержания наркоза требуются меньшие дозы.

Дети

Использование препарата Дормикум® в качестве седативного компонента при комбинированной анестезии у детей не рекомендуется, поскольку опыт его применения ограничен.

Длительная седация в интенсивной терапии

Нужный седативный эффект достигается путем ступенчатого титрования дозы, после чего следует либо непрерывная инфузия, либо дробное струйное введение препарата, в зависимости от клинической потребности, состояния больного, его возраста и одновременно вводимых препаратов.

Взрослые

Внутривенную нагрузочную дозу 0.03-0.3 мг/кг вводят дробно, медленно. Каждую повторную дозу в 1-2.5 мг вводят в течение 20-30 сек, соблюдая 2-минутные интервалы между введениями.

Больным с гиповолемией, вазоконстрикцией или гипотермией нагрузочную дозу уменьшают или не вводят вообще.

Если Дормикум® применяют одновременно с сильными анальгетиками (в частности, морфин, метадон, петидин, фентанил, алфентанил, бупренорфин, пентазоцин и производные каждой подгруппы), последние следует вводить до него, с тем, чтобы дозу препарата Дормикум® можно было безопасно титровать на высоте седации, вызванной анальгетиком.

Внутривенная поддерживающая доза может варьировать в пределах 0.03-0.2 мг/кг в час.

Больным с гиповолемией, вазоконстрикцией или гипотермией поддерживающую дозу уменьшают. Если позволяет состояние больного, следует регулярно оценивать степень седации. При проведении длительной седации возможно развитие толерантности, вследствие чего дозу необходимо будет увеличить.

Дети

Доношенным и недоношенным новорожденным, 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.

Дети младше 6 месяцев

Препарат следует вводить путем непрерывной *внутривенной инфузии.*

Новорожденным с гестационным возрастом <32 недель Дормикум® следует вводить в начальной дозе 0.03 мг/кг/ч (0.5 мкг/кг/мин).

Новорожденным с гестационным возрастом >32 недель и детям младше 6 месяцев – в дозе 0.06 мг/кг/ч (1 мкг/кг/мин).

Внутривенную нагрузочную дозу не вводят, вместо этого в первые несколько часов проводят инфузию несколько быстрее для достижения терапевтических концентраций препарата в плазме. Скорость инфузии нужно часто и тщательно пересматривать, особенно в первые 24 ч, чтобы вводить наименьшую эффективную дозу и снизить возможность кумуляции препарата. Необходимо тщательно контролировать частоту дыхания и насыщение кислородом.

Дети старше 6 месяцев

Детям, находящимся на искусственной вентиляции легких, а также интубированным, для установления желаемого клинического эффекта *нагрузочную дозу* 0.05–0.2 мг/кг вводят *внутривенно* медленно не менее чем в течение 2-3 минут (внутривенно быстро вводить нельзя). После этого переходят на *непрерывную внутривенную инфузию* 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 увеличивать или уменьшать (обычно на 25% от начальной или последующей скорости) или вводить дополнительные дозы препарата Дормикум®.

Если инфузию препарата Дормикум® начинают больным с нарушениями гемодинамики, обычную нагрузочную дозу необходимо титровать мелкими «шагами», контролируя гемодинамические показатели (снижение артериального давления). У этих больных есть склонность к угнетению дыхания при применении препарата Дормикум®, поэтому необходим тщательный контроль за частотой дыхания и насыщением кислородом.

Дозирование в особых случаях

Дети

Доношенным и недоношенным новорожденным, а также детям с массой тела менее 15 кг

59796

не рекомендуется введение растворов мидазолама с концентрацией более 1 мг/мл. Растворы с более высокой концентрацией необходимо разводить до концентрации 1 мг/мл.
Детям младше 6 месяцев не рекомендуется внутривенное введение мидазолама, так как они особенно склонны к обструкции дыхательных путей и гиповентиляции, за исключением случаев седации в палатах интенсивной терапии.
Дормикум® не показан к применению у детей для проведения вводного наркоза, а также в качестве седативного компонента при комбинированной анестезии, так как имеются лишь ограниченные данные относительно данных показаний у детей.

Пациенты старше 60 лет

Обычно нуждаются в более низких дозах мидазолама. Необходимо постоянное мониторирование показателей жизненно важных функций.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика свободного мидазолама аналогична таковой у здоровых добровольцев. Однако, было показано, что у пациентов с хроническими заболеваниями почек происходит накопление α-гидроксимидазолама, что может привести к увеличению продолжительности клинических эффектов препарата и к продлению седации.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени наблюдается уменьшение клиренса мидазолама после его внутривенного введения и, следовательно, увеличение конечного периода полувыведения, что может привести к усилению и увеличению продолжительности его клинических эффектов. Такие пациенты могут нуждаться в более низких дозах мидазолама, а также в соответствующем мониторировании показателей жизненно важных функций.

Особые указания по дозированию

Раствор препарата Дормикум® в ампулах можно разводить 0.9% раствором хлорида натрия, 5% и 10% раствором глюкозы (5% и 10% раствор декстрозы и 5% раствор левулозы), раствором Рингера и раствором Хартманна в соотношении 15 мг мидазолама на 100-1000 мл инфузионного раствора. Эти растворы остаются физически и химически стабильными в течение 24 ч при комнатной температуре или 3 суток при температуре 5°С.
Не следует разводить Дормикум® 6% раствором декстрана со ср. мол. массой 50000-70000 Da в декстрозе. Нельзя смешивать Дормикум® со щелочными растворами, так как мидазолам дает осадок с бикарбонатом натрия.
Применения других растворителей помимо упомянутых выше следует избегать.

59796

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 и не должны превышать 24 ч при температуре от 2°С до 8°С и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях. Ампулы препарата Дормикум® предназначены только для однократного использования. Неиспользованный раствор следует выбросить.

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

После замораживания возможно выпадение осадка, который растворяется при встряхивании при комнатной температуре.

Передозировка

Симптомы

Прием бензодиазепинов часто является причиной развития сонливости, атаксии, дизартрии и нистагма. Передозировка препарата Дормикум® при его изолированном приеме редко угрожает жизни, однако, может привести к арефлексии, апноэ, снижению артериального давления, угнетению кардиореспираторной деятельности и в редких случаях – к коме. Если происходит развитие комы, то это состояние обычно продолжается в течение нескольких часов. Однако, кома может иметь затянувшееся и рецидивирующее течение, особенно у пожилых пациентов. Угнетающее влияние бензодиазепинов на дыхательную функцию более выражено у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. Бензодиазепины усиливают действие препаратов, угнетающих ЦНС, в том числе алкоголя.

Лечение

При передозировке необходимо контролировать показатели жизненно важных функций. В зависимости от состояния пациента может потребоваться проведение поддерживающей терапии. В частности, пациентам может потребоваться проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, а также функций ЦНС.

Если препарат был принят внутрь, необходимо предотвратить его всасывание подходящими для этого методами, в частности, приемом активированного угля не позднее чем через 1-2 ч. При использовании активированного угля у пациентов без сознания, необходима

59796

защита дыхательных путей. В случае проглатывания смеси препарата с чем-либо, рекомендуется промывание желудка, которое, однако, не является стандартно установленной для данного случая мерой.

Если угнетение ЦНС достигает значительной степени, возможно применение антагониста бензодиазепинов – флумазенила (Анексат®). Введение флумазенила необходимо проводить в условиях тщательного контроля за состоянием пациента. Этот препарат имеет короткий период полувыведения (около часа), поэтому необходимо мониторировать состояние пациентов, получивших флумазенил, и после прекращения его действия. С особой осторожностью флумазенил следует использовать одновременно с препаратами, снижающими судорожный порог (например, трициклические антидепрессанты). Дополнительную информацию о правильном использовании флумазенила (препарат Анексат®) можно получить в инструкции по его применению.

Побочное действие

Со стороны иммунной системы: реакции генерализованной гиперчувствительности (кожные, сердечно-сосудистые реакции, бронхоспазм), анафилактический шок.

Со стороны психической сферы: спутанность сознания, эйфория, галлюцинации. Описаны случаи парадоксальных реакций, таких как ажитация, непроизвольная двигательная активность (включая тонико-клонические судороги и мышечный тремор), гиперактивность, враждебное настроение, гнев и агрессивность, пароксизмы возбуждения, особенно у детей и больных старческого возраста.

Применение препарата Дормикум®, даже в терапевтических дозах, особенно при продолжительной седации, 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. Отмена препарата, особенно резкая, после его длительного внутривенного применения, может сопровождаться симптомами отмены, в том числе судорогами.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: длительная седация, снижение концентрации внимания, головная боль, головокружение, атаксия, послеоперационная сонливость, 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, атетоидные движения, нарушение сна, дисфония, нечеткая речь, парестезия.

У недоношенных детей и поворожденных описаны судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в редких случаях развивались тяжелые кардиореспираторные нежелательные явления. Они заключались в остановке сердца, снижении артериального давления, брадикардии, вазодилатации. Вероятность таких угрожающих жизни реакций выше у взрослых старше 60 лет и у лиц с сопутствующей дыхательной недостаточностью или сердечной недостаточностью, особенно если препарат вводится слишком быстро или в большой дозе (см. раздел «Особые указания»). Тахикардия, бигеминия, преждевременное сокращение желудочков, вазовагальный криз, ритм атриовентрикулярного соединения.

Со стороны органов дыхания: в редких случаях развивались тяжелые кардиореспираторные нежелательные явления. Они заключались в угнетении, остановке дыхания, развитии апноэ, диспноэ, ларингоспазма. Вероятность таких угрожающих жизни реакций выше у взрослых старше 60 лет и у лиц с сопутствующей дыхательной недостаточностью или сердечной недостаточностью, особенно, если препарат вводится слишком быстро или в большой дозе (см. раздел «Особые указания»). Икота, бронхоспазм, гипервентиляция, свистящее дыхание, поверхностное дыхание, обструкция дыхательных путей, тахипноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запор, сухость во рту, кислый привкус во рту, слюнотечение, отрыжка.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: кожная сыпь, крапивница, зуд.

Общие и местные реакции: эритема и боли в месте инъекции, тромбофлебит, тромбоз, повышенная чувствительность.

Со стороны органов чувств: нарушение и ухудшение остроты зрения, двоение в глазах, нистагм, суженные зрачки, периодические подергивания век, предобморочное состояние, нарушение рефракции, заложенность в ушах, потеря равновесия.

У пожилых пациентов после применения бензодиазепинов увеличивается риск падений и переломов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия

59796

Метаболизм мидазолама опосредован практически исключительно системой цитохрома P4503A4 (изоформа 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 межлекарственного 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. Например, такой механизм межлекарственного взаимодействия предполагается для мидазолама и вальпроевой кислоты. Не выявлены случаи влияния мидазолама на фармакокинетику других препаратов.

Принимая во внимание тот факт, что возможно усиление и увеличение продолжительности клинических 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, вплоть до нескольких недель после введения ингибиторов изофермента CYP3A4. Примером необратимого ингибирования изофермента CYP3A4 служит применение антибактериальных (кларитромицин, эритромицин, изониазид), антигипертензивных препаратов (верапамил, дилтиазем), препаратов для лечения ВИЧ-инфекции (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 (см. ниже) этинилэстрадиол/норгестрел при его использовании в качестве перорального контрацептива, и грейпфруто-

вый сок (200 мл) не оказывают значительного влияния на величину плазменной концентрации мидазолама при его внутривенном введении.

Интенсивность ингибирующего/индуцирующего воздействия препаратов варьирует в широких пределах. Например, противогрибковый препарат кетоконазол является достаточно мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и увеличивает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама в 5 раз. Препарат туберкулостатического действия рифампицин является одним из самых мощных индукторов изофермента CYP3A4 и его совместное применение с внутривенным введеннием мидазолама приводит к уменьшению плазменной концентрации мидазолама примерно на 60%.

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. Следует отметить, что исследования, направленные на изучение влияния измененной активности изофермента CYP3A4 на фармакокинетику мидазолама после его внутримышечного введения не проводились. После внутримышечного введения препарат сразу поступает в системный кровоток, поэтому считается, что влияние измененной активности изофермента CYP3A4 на фармакокинетику будет таким же, как при внутривенном введении. В соответствии с фармакокинетическими основами в клинических исследованиях было показано, что после однократного внутривенного введения дозы мидазолама изменения величины максимального клинического эффекта вследствие измененной активности изофермента CYP3A4 незначительны, в то время как продолжительность данного эффекта может увеличиться. Однако, при дальнейшем введении препарата (продолжении лечения) на фоне ингибирования активности изофермента CYP3A4 увеличиваются как величина, так и продолжительность клинического эффекта.

Ниже приводятся примеры возможных случаев межлекарственного взаимодействия мидазолама при внутривенном введении с другими лекарственными препаратами. Важно отметить, что любой препарат, у которого была выявлена способность изменять активность изофермента CYP3A4 in vitro и in vivo, может изменять плазменную концентрацию мидазолама и, следовательно, его клиническую эффективность. При отсутствии данных о со-

вместном приеме какого-либо препарата с внутривенной формой мидазолама, приводятся данные, полученные в клинических исследованиях его совместного приема с пероральной формой мидазолама. В данном случае важно отметить, что изменение плазменной концентрации мидазолама вследствие изменения активности изофермента CYP3A4 более выражено при его пероральном приеме, чем при внутривенном введении.

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, мощным ингибитором изофермента CYP3A4, должно осуществляться в отделении интенсивной терапии или каком-либо другом отделении, где имеются возможности для тщательного клинического мониторирования 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 мидозалама.

Флуконазол и итраконазол. 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).

Позаконазол. В 2 раза увеличивает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама.

Макролиды

Эритромицин. Увеличивает в 1.6-2 раза плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама, примерно в 1.5-1.8 раза увеличивает конечный период полувыведения.

Кларитромицин. Увеличивает до 2.5 раз плазменную концентрацию мидазолама, в 1.5-2 раза увеличивает конечный период полувыведения.

Дополнительная информация для пероральной формы мидазолама

Рокситромицин. Оказывает меньшее влияние на фармакокинетику мидазолама по сравнению с эритромицином и кларитромицином. Увеличивает плазменную концентарцию мидазолама после перорального приема на 50%. Для сравнения, эритромицин увеличивает данный показатель в 4.4 раза, кларитромицин – в 2.6 раза. Умеренное влияние на конечный период полувыведения мидазолама, а именно увеличение на 30%, позволяет предпо-

1 59796

ложить, что влияние рокситромицина на фармакокинетику внутривенно введенного мидазолама незначительно.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Саквинавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ. При совместном приеме 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. Парентеральное введение мидазолама совместно с ингибиторами протеазы ВИЧ требует соблюдение определенных условий госпитализации (см. кетоконазол).

Блокаторы H_2- гистаминовых рецепторов

Циметидин. Увеличивает равновесную плазменную концентрацию мидазолама на 26%.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

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

Дополнительная информация для пероральной формы мидазолама

Верапамил/дилтиазем. Увеличивают плазменную концентрацию пероральной формы мидазолама в 3 и 4 раза, соответственно. Увеличивают конечный период полувыведения мидазолама на 41% и на 49%, соответственно.

Другие лекарственные препараты/Фитопрепараты

Аторвастатин. В 1.4 раза увеличивает плазменную концентрацию внутривенно введенного мидазолама.

Дополнительная информация для пероральной формы мидазолама

Флувоксамин. Вызывает умеренное увеличение плазменной концентрации мидазолама после его перорального приема (на 28%), а также удваивает продолжительность конечного периода полувыведения.

Нефазодон. Увеличивает плазменную концентрацию мидазолама в 4.6 раз, конечный период полувыведения удлиняет в 1.6 раз.

Апрепитант. Дозозависимо повышает плазменную концентрацию мидазолама, введенного перорально. Увеличение происходит примерно в 3.3 раза при приеме апрепитанта в дозе 80 мг/день, а конечный период полувыведения удлиняется в 2 раза.

1 59796

Хлорзоксазон. Вызывает уменьшение величины соотношения α-гидроксимидазолам/ мидазолам, что указывает на ингибирующий эффект хлороксазона на изофермент CYP3A4.

Бикалутамид. Оказывает незначительный эффект на плазменную концентрацию мидазолама после перорального приема. Увеличивает плазменную концентрацию на 27%.

Желтокорень канадский (Hydrastis Canadensis). Вызывает уменьшение величины соотношения α-гидроксимидазолам/мидазолам примерно на 40%, что указывает на ингибирующий эффект на изофермент CYP3A4.

Препараты-индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин. После приема рифампицина в течение 7 дней в дозе 600 мг в день уменьшается плазменная концентрация мидазолама после его внутривенного введения приблизительно на 60%. Конечный период полувыведения уменьшается приблизительно на 5-60%.

Дополнительная информация для пероральной формы мидазолама

Карбамазепин/фенитоин. Прием многократных доз карбамазепина или фенитоина вызывает уменьшение плазменной концентрации мидазолама, введенного перорально, на 90% и укорачивает конечный период полувыведения на 60%.

Эфавиренз. 5-ти кратное увеличение соотношения концентраций α-гидроксимидазолама, образованного с помощью изофермента CYP3A4, и мидазолама свидетельствует об индуцирующем действии на изофермент CYP3A4.

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

Вальпроевая кислота. Существует потенциальная возможность вытеснения мидазолама из связи с белками плазмы (альбумином) вальпроевой кислотой. Нельзя исключить, что вследствие высокой терапевтической концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови, достигаемой после ее введения, возможно вытеснение мидазолама из связи с белками сыворотки крови, что может привести к изменению клинического эффекта мидазолама, вводимого в условиях экстренной седации, в сторону его усиления.

1 59796

Фармакодинамические взаимодействия

Совместное введение мидазолама с другими седативными и снотворными средствами, включая алкоголь, может привести к усилению седативного и снотворного эффектов. Подобное взаимодействие возможно при приеме опиатов и опиоидов (при их приеме в качестве анальгетиков, 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, антигистаминовыми средствами и гипотензивными средствами центрального действия. Мидазолам уменьшает минимальную альвеолярную концентрацию ингаляционных анестетиков.

Усиление эффектов мидазолама (седативного эффекта, влияния на дыхательную систему и показатели гемодинамики) может происходить при его одновременном применении с какими-либо препаратами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), включая алкоголь. При подобном совместном применении лекарственных препаратов необходимо адекватное мониторирование показателей жизненно важных функций. Следует избегать одновременного приема мидазолама и алкоголя (см. раздел «Особые указания»).

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 уменьшать снотворный эффект мидазолама. Подобным образом, 250 мг кофеина частично уменьшает седативный эффект мидазолама.

Несовместимость

Не следует разводить Дормикум® 6% раствором декстрана со средней моллекулярной массой 50000-70000 Da в декстрозе. Нельзя смешивать Дормикум® со щелочными растворами, так как мидазолам дает осадок с бикарбонатом натрия.

Особые указания

Мидазолам для парентерального введения следует применять только при наличии реанимационного оборудования, поскольку его внутривенное введение может угнетать сократительную способность миокарда и вызывать остановку дыхания. В редких случаях развивались тяжелые кардиореспираторные нежелательные явления. Они заключались в угнетении, остановке дыхания и/или остановке сердца. Вероятность таких угрожающих жизни реакций увеличивается при слишком быстром введении препарата или при введении в большой дозе (см. раздел «Побочное действие»).

При проведении седации с сохранением сознания врачом-не анестезиологом следует придерживаться действующих практических рекомендаций.

При использовании препарата Дормикум® в условиях стационара одного дня пациент может быть выписан только после осмотра врача-анестезиолога. Пациент может покинуть клинику только при наличии сопровождающего лица.

При проведении премедикации после введения мидазолама обязательным является тщательное наблюдение за состоянием пациента, так как индивидуальная чувствительность к препарату может различаться и возможно развитие симптомов передозировки.

Особая осторожность нужна при парентеральном введении мидазолама пациентам с высокой степенью риска: старше 60 лет, находящимся в крайне тяжелом состоянии, страдающим нарушением дыхательной функции, функции почек, печени, нарушением сердечной деятельности. Этим больным требуются меньшие дозы (см. раздел «Способ применения и дозы») и постоянное наблюдение с целью раннего выявления нарушений жизненно важных функций. При длительном использовании препарата Дормикум® для седации в блоке интенсивной терапии описано некоторое уменьшение эффекта препарата.

Поскольку резкая отмена препарата Дормикум®, особенно после продолжительного внутривенного применения (более 2-3 дней), может сопровождаться симптомами абстиненции, его дозу рекомендуется уменьшать постепенно. Могут развиться следующие симптомы абстиненции: головная боль, боль в мышцах, повышенная тревожность, напряжение, состояние возбуждения, спутанность сознания, раздражительность, «рикошетная» бессонница, перепады настроения, галлюцинации, судороги.

Дормикум® вызывает антероградную амнезию. Длительная амнезия может представлять проблему для больных, которых собираются выписывать после хирургической или диагностической процедуры.

Описаны случаи парадоксальных реакций, таких как ажитация, непроизвольная двигательная активность (включая тонико-клонические судороги и мышечный тремор), гиперактивность, враждебное настроение, гнев и агрессивность, пароксизмы возбуждения. Подобные реакции могут развиваться в случаях введения достаточно больших доз мидазолама, а также при быстром введении препарата. Некоторая повышенная предрасположенность к подобным реакциям описана у детей и у пожилых больных при внутривенном введении высоких доз мидазолама.

Одновременный прием мидазолама с препаратами ингибиторами/индукторами изофермента CYP3A4 может привести к изменению его метаболизма, вследствие чего может появиться необходимость в соответствующем изменении дозы мидазолама (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Период полувыведения препарата может удлиняться у пациентов с нарушением функции печени, низким сердечным выбросом, а также у новорожденных (см. раздел «Способ применения и дозы», подраздел «Дозирование в особых случаях»).

Особая осторожность нужна при проведении седации у недоношенных новорожденных (рожденных на сроке беременности менее 36 недель), если они не интубированы, из-за опасности апноэ. Требуется избегать быстрого введения препарата у этой группы пациентов. Необходимо тщательное мониторирование частоты дыхания и насыщения кислородом.

Дети младше 6 месяцев особенно склонны к обструкции дыхательных путей и гиповентиляции, поэтому в этих случаях крайне важно титровать дозу, повышая ее мелкими «шагами» до достижения клинического эффекта, а также тщательно мониторировать частоту дыхания и насыщение кислородом.

Следует избегать совместного использования препарата Дормикум® с алкоголем и/или препаратами, угнетающими ЦНС. В таких случаях возможно усиление клинических эффектов препарата Дормикум®, развитие выраженной седации, а также клинически значимого угнетения дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходимо избегать применения препарата Дормикум® у пациентов, страдающих алкоголизмом, а также имеющим в анамнезе наркотическую зависимость.

59796

Как и при использовании любого препарата, угнетающего ЦНС и обладающего миорелаксирующим действием, особую осторожность необходимо соблюдать при введении мидазолама больным с myastenia gravis.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Седация, амнезия, снижение концентрации внимания, нарушение мышечных функций оказывают отрицательное влияние на способность к вождению автомобиля или работу с механизмами. Не следует управлять транспортными средствами или работать с машинами или механизмами до полного прекращения эффекта препарата. Возобновление подобной деятельности должно происходить с разрешения лечащего врача.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/1 мл и 15 мг/3 мл

По 1 мл или 3 мл препарата в ампулы из бесцветного стекла (гидролитический тип 1 по ЕФ) с синей точкой отлома и маркировочными кольцами. На ампуле 5 мг/1 мл верхнее кольцо светло-голубого цвета, нижнее кольцо – фиолетово-пурпурного цвета; на ампуле 15 мг/3 мл одно кольцо красного цвета.

10 ампул объемом 1 мл или 5 ампул объемом 3 мл вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с картонными перегородками.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

59796

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Сенекси САС, ул.Марселя и Жака Гоше, д.52, 94120 Фонтеней-сью-Боа, Франция

Cenexi SAS, 52 rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99 , факс (495) 229 79 99

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации, безопасности и обеспечения качества ЛС Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

МЗСР РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9