МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Фулсед

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: П N011911/01

Торговое название препарата: Фулсед (Fulsed)

Международное непатентованное название: мидазолам

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 1 мг/мл, 5 мг/мл.

Описание: прозрачная от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

Состав:

Раствор 5 мг/мл (ампулы)

Каждый мл раствора содержит:

Мидазолам (как гидрохлорид) 5 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат 0,10 мг, натрия хлорид для инъекций 8 мг, хлористоводородная кислота 1,683 мкл, вода для инъекций до 1,00 мл.

Раствор 1 мг/мл (флаконы):

Каждый мл раствора содержит:

Мидазолам (как гидрохлорид) 1 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт 0,01 мл, динатрия эдетат 0,10 мг, натрия хлорид для инъекций 8 мг, хлористоводородная кислота 0,34 мкл, вода для инъекций до 1,00 мл.

Фармакотерапевтическая группа:

Снотворное средство.

АТХ: N05CD08

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Фулсед (мидазолам) относится к списку сильнодействующих лекарственных средств ПККН.

Мидазолам является имидазоловым производным бензодиазепина короткого действия. Благодаря присутствию имидазолового кольца, при низком pH (<4) хорошо растворим в воде (открытое имидазоловое кольцо), а при физиологическом pH (>4), хорошо растворим в жирах (закрытое имидазоловое кольцо).

Подобно другим бензодиазепинам, связываясь с соответствующим рецептором, усиливает действие γ - аминомасляной кислоты (ГАМК), что ведет к активации хлорного канала. Предполагается также существование рецепторов для бензодиазепинов, не связанных с ГАМК.

Мидазолам обладает выраженным снотворным, центральным миорелаксирующим, анксиолитическим и противосудорожным действием. Оказывает некоторое угнетающее действие на сердечно-сосудистую систему, вызывает антеградную амнезию. Фармакологические эффекты характеризуются быстрым наступлением и непродолжительностью действия.

При внутривенном введении в малых дозах вызывает расслабление скелетной мускулатуры и пред- и послеоперационную амнезию, наиболее выраженную через 2 - 5 минут после введения, при сохраненной способности общения с врачом (седативный эффект с сохранением сознания). По истечении около 3 часов от момента введения препарата у пациента полностью восстанавливается психомоторная активность.

После внутривенного введения с целью потенцирования эффектов общих анестетиков в сочетании с опиоидной премедикацией угнетение ресничного рефлекса наступает в течение около 1,5 минут, а у больных без премедикации – от 2 до 2,5 минут. Опиаты облегчают индукцию общего наркоза и позволяют снизить дозы препарата, ускоряют засыпание и уменьшают разницу в индивидуальной реакции на препарат.

Применение другого рода премедикации (препаратов из группы бензодиазепинов или других снотворных и седативных препаратов) не усиливает действие мидазолама. Мидазолам вызывает небольшое (до умеренного) снижение артериального давления, сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления.

При внутривенном введении в дозе 0,1 мг/кг массы тела мидазолам вызывает уменьшение дыхательного объема, компенсированное увеличением частоты дыхания, снижает

чувствительность дыхательного центра к двуокиси углерода, особенно у больных с сопутствующей дыхательной недостаточностью. После введения мидазолама может наступить апноэ; угроза апноэ увеличивается с увеличением дозы препарата и скоростью введения, также она выше у больных, которым предварительно ввели наркотические анальгетики.

Мидазолам в малой степени уменьшает внутричерепное давление, за исключением больных после травмы черепа, у которых наблюдается незначительное повышение внутричерепного давления.

Мидазолам в небольшой степени уменьшает мозговой кровоток и потребление кислорода. Несколько сильнее тиопентала уменьшает почечный кровоток.

Действие препарата проявляется приблизительно через 15 минут, а максимума достигает в период от 30 до 60 минут после внутримышечного введения.

Фармакокинетика

После внутримышечного введения всасывается от 80% до 100% введенной дозы мидазолама, а максимальная концентрация в плазме достигается по истечении около 45 минут.

Фармакокинетика лекарственного средства, применяемого при непрерывной инфузии, соответствует фармакокинетике после введения однократной дозы.

Объем распределения в равновесном состоянии составляет 0,95 до 6,61 л/кг. У лиц пожилого возраста он увеличен, у женщин и тучных людей больше, чем у мужчин и худых лиц.

Связь с белками плазмы - 96%. При хронической почечной недостаточности степень связывания уменьшается.

Малые концентрации мидазолама обнаруживаются в спинномозговой жидкости.

Мидазолам биотрансформируется, главным образом, до альфа-гидроксимидазолама и в форме этого метаболита 50-70% дозы препарата выводится из организма через почки в течение 24 часов после введения; тогда как в виде 4-гидроксимидазолама - 3% дозы и альфа-гидроксимидазолама -1 %. Небольшие количества выводятся с мочой в неизмененном виде.

Период полувыведения для мидазолама и его метаболитов составляет приблизительно от 1,2 до 12,3 часов. Период полувыведения препарата удлиняется у тучных людей и лиц пожилого возраста. Полный плазменный клиренс составляет у здоровых людей 0,15-0,77 л/час/кг и уменьшается у больных пожилого возраста.

У больных с хронической почечной недостаточностью свободная фракция мидазолама в плазме, объем распределения и плазменный клиренс увеличены, состояние функции печени

не влияет на скорость его элиминации.

Мидазолам проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Показания к применению:

Внутримышечно:

- Премедикация перед общей анестезией.

Внутривенно:

- Индукция общей анестезии перед применением другого препарата для общей анестезии или поддерживающая анестезия с ингаляционными анестетиками при кратковременных хирургических манипуляциях.
- Перед диагностическими и малыми хирургическими манипуляциями, производимыми под местной или проводниковой анестезией.
- Бессонница (кратковременное лечение) - для достижения быстрого седативного действия.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к бензодиазепинам или другим компонентам препарата.

Острая дыхательная недостаточность, шок, кома, острое отравление алкоголем, миастения гравис, закрытоугольная глаукома, расстройства сна при психозах и тяжелых депрессиях, мышечная дистрофия, хроническая обструктивная болезнь легких (далее ХОБЛ) (тяжелое течение), беременность (I триместр), родовая деятельность, период грудного вскармливания.

С осторожностью: органические заболевания головного мозга, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, ожирение, синдром апноэ (во время сна), детский возраст.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания:

Бензодиазепины, применяемые в 1 триместре беременности, увеличивают риск развития врожденных пороков. Применение мидазолама в период беременности допускается только в случае, когда нет возможности введения альтернативного препарата, а использование мидазолама абсолютно необходимо в связи с состоянием пациента. Необходимо проинформировать больную о риске, связанном с применением мидазолама при беременности.

Мидазолам проникает через плацентарный барьер. Бензодиазепины, применяемые в последние недели беременности, могут вызывать угнетение ЦНС у новорожденного.

Не рекомендуется использовать мидазолам в период родов.

Мидазолам выделяется с грудным молоком. Женщина, принимающая мидазолам, не должна кормить грудью.

Способ применения и дозы:

Дозу необходимо подбирать индивидуально.

Дозирование у взрослых:

1. Премедикация перед общей анестезией (внутримышечно):

Пациенты в хорошем общем состоянии: 0,07 до 0,08 мг/кг массы тела (около 5 мг), глубоко в мышцу, приблизительно за 60 минут до начала анестезии.

У пациентов с ХОБЛ, в возрасте старше 60 лет, истощенных, при наличии почечной недостаточности, которым проводилась дополнительная премедикация опиатами или другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему, необходимо уменьшить дозу.

2. Индукция общей анестезии (внутривенно):

Фулсед может значительно уменьшить начальную дозу других препаратов для общей анестезии.

без премедикации:

- Пациенты моложе 55 лет: обычно вводится внутривенно 0,3 до 0,35 мг/кг массы тела в течение 5 - 30 сек; необходимо подождать около 2 минут до достижения эффекта; если для полной индукции необходимо дополнительное введение препарата, то он назначается в дозе, составляющей около 25% начальной дозы, или начинают ингаляционный наркоз; иногда требуются дозы даже до 0,6 мг/кг массы тела, однако, они могут замедлить процесс пробуждения пациента.
- Пациенты старше 55 лет: начальная доза 0,15-0,3 мг/кг массы тела.
- Истощенные пациенты, с почечной недостаточностью: 0,15-0,25 мг/кг массы тела.

после премедикации, особенно наркотическими анальгетиками:

- Пациенты моложе 55 лет: начальная доза 0,15 - 0,25 мг/кг массы тела.
- Пациенты старше 55 лет в хорошем общем состоянии (ASA I и II): 0,2 мг/кг массы тела.
- Пациенты старше 55 лет, истощенные, с почечной недостаточностью: 0,15 мг/кг массы тела.

3. Достижение продолжительного седативного эффекта в отделениях интенсивной терапии:

Фулсед необходимо вводить внутривенно в виде однократных инъекций или непрерывной инфузии. Дозы в каждом случае определяются индивидуально в зависимости от клинического состояния и возраста пациента, а также принимаемых в данное время препаратов.

при однократном введении:

- Без дополнительных препаратов: повторно вводить малые дозы Фулседа по 1 мг - 2 мг до достижения седативного эффекта.
- С применением опиатов: в первую очередь необходимо ввести анальгетик, а затем Фулсед в дозе 1 мг - 2 мг, повторяя введения до достижения седативного эффекта.

при постоянном внутривенном введении:

- Дозу 1-2.5 мг вводят в течение 20-30 сек каждые 5 минут, суммарная нагрузочная доза - 0.03-0.3 мг/кг, но не более 15 мг. Поддерживающая доза: 0,03 - 0,2 мг/кг/час. Введение необходимо начинать с низких доз. Дозу следует уменьшить или от поддерживающей дозы вовсе отказаться у пациентов с гиповолемией, спазмом кровеносных сосудов или гипотермией.
- В сочетании с опиатами рекомендуется сначала вводить Фулсед в низкой дозе 0,01 - 0,1 мг/кг/час. Скорость инфузии при совместном использовании Фулседа и опиатов следует снижать.

4. Седативный эффект с сохранением сознания при диагностических и хирургических манипуляциях под местной и проводниковой анестезией:

Фулсед необходимо вводить внутривенно медленно, в малых дозах, адаптируя величину дозы к индивидуальной реакции пациента. Индивидуальная реакция зависит от возраста, состояния здоровья и одновременного введения других препаратов. Премедикация другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему, может уменьшить потребность в Фулседе на 50%. Для поддержания седативного эффекта может потребоваться введение дополнительных доз, при этом необходимо учитывать состояние пациента и обратить особое внимание, что дополнительные дозы не должны превышать 25% дозы, которая вызвала эффект "спутанной" речи.

Взрослые моложе 60 лет в хорошем общем состоянии: начальная доза от около 1 мг до 2,5 мг максимально (0,035 мг/кг массы тела) вводится внутривенно медленно в течение 2-3 минут.

Инъекции препарата следует повторять до момента развития "спутанной" речи. Для полной оценки седативного влияния необходимо подождать 2 или более минуты. Если необходимы последующие введения препарата, то следует его применять в низких дозах (около 1 мг или менее), делая после каждой очередной дозы 2 минутный перерыв, обычно достаточно для получения эффекта дозы до 5 мг.

Пациенты пожилого возраста истощенные с почечной недостаточностью: начальная доза около 1-1,5 мг, после 2-х минутного ожидания можно ввести следующую дозу. Обычно для получения эффекта достаточно дозы до 3,5 мг.

***Дозирование у детей*:**

Дозу препарата следует устанавливать индивидуально.

Премедикация: внутривенно, обычно от 0,08 мг/кг массы тела до 0,2 мг/кг массы тела.

Общая анестезия: внутривенно, обычно 0,05 мг/кг массы тела до 0,2 мг/кг массы тела.

Побочное действие:

Фулсед может вызывать уменьшение дыхательного объема и частоты дыхания (в 23,3% случаев после внутривенного введения и в 10,8% случаев - после внутримышечного введения), колебания артериального давления и частоты пульса. У некоторых пациентов может уменьшиться насыщение гемоглобина кислородом ниже 80%. Назначение кислорода быстро компенсирует это снижение.

После внутримышечного введения Фулседа наблюдается головная боль (около 1,3%). У лиц пожилого возраста или с высоким риском может произойти угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, в большинстве случаев на фоне введения других препаратов, угнетающих центральную нервную систему, особенно дыхательный центр (наркотические анальгетики).

Также встречаются: икота (около 4%), тошнота и рвота (2-3%), кашель (1,3%), чрезмерно выраженная седация (1,5%), сонливость после пробуждения (1,2%).

Реже наблюдаются (< 1%)

Со стороны дыхательной системы: спазм гортани, стридорозное дыхание, бронхоспазм, диспноэ, гипервентиляция (тахипноэ), поверхностное дыхание.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: экстрасистолия, вплоть до бигеминии, брадикардия, иногда тахикардия, снижение артериального давления, остановка сердца.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: «кислый» вкус во рту, гиперсаливация, отрыжка.

Со стороны нервной системы: ретроградная амнезия, антеградная амнезия, эйфория, галлюцинации, спутанность сознания, дисфорические реакции, тревога, вестибулярные нарушения, шаткость походки, бред, психомоторное возбуждение при выведении из общего наркоза, длительное пробуждение после общего наркоза, атетоидные движения, атаксия, головокружение, дисфория, парестезии, нарушения сна, ночные кошмары после прекращения приёма препарата.

Со стороны органов чувств: снижение остроты зрения или диплопия, нистагм, сужение зрачков, подергивания век, нарушения зрения, затруднение фокусировки зрения, ощущение заложенности ушей.

Со стороны кожных покровов: отек или ощущение жжения, жара или холода в месте инъекции.

Реакции повышенной чувствительности: аллергические реакции, включая анафилактические реакции, крапивница, сыпь, зуд.

Другие: излишне глубокий, продолжительный сон, озноб, ощущение слабости, зубная боль, обморочное состояние, при длительном применении - лекарственная зависимость, синдром отмены (абстиненция).

Боль в месте внутривенного введения бывает редко, а флебит развивается приблизительно в 0,4% случаев.

Передозировка:

Отсутствует информация относительно острой передозировки мидазоламом.

Симптомы передозировки соответствуют более глубокому терапевтическому действию: слишком сильный седативный эффект, ослабление рефлексов, замедление пульса и дыхания, кома.

Лечебная тактика

Как и при передозировке другими препаратами из группы бензодиазепинов, необходим мониторинг за дыханием пациента, пульсом и артериальным давлением, и показано симптоматическое лечение с применением интенсивной терапии. Особое внимание необходимо обратить на поддержание проходимости дыхательных путей и проведение вспомогательной вентиляции. При снижении артериального давления рекомендуется внутривенное введение растворов, положение тела больного с приподнятыми нижними конечностями, применение сосудосуживающих препаратов. Недостаточно данных относительно эффективности форсированного диуреза, перитонеального диализа и

гемодиализа.

Специфическим антидотом является флумазенил, антагонист бензодиазепиновых рецепторов, который назначается в случае подтвержденного либо предположительного отравления бензодиазепинами и устраняет угнетающее действие бензодиазепинов на центральную нервную систему. Перед введением флумазенила необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и доступ к вене. Продолжительность действия флумазенила короче, чем мидазолама, поэтому в случае рецидива угнетения ЦНС необходимо повторить введение флумазенила. Флумазенил является дополнением к лечению и не заменяет соответствующую симптоматическую терапию. Введение флумазенила связано с риском развития судорог, особенно у лиц, принимающих бензодиазепины продолжительно, и при передозировке циклическими антидепрессантами.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

Мидазолам усиливает влияние алкоголя на центральную нервную систему, при одновременном приеме с алкоголем – амнезию пред- и послеоперационного периода.

Мидазолам усиливает угнетающее действие на ЦНС наркотических анальгетиков, антидепрессантов, нейролептиков, барбитуратов, противоэпилептических, антигистаминных и других седативных и обезболивающих препаратов, что может привести к глубокому и продолжительному угнетению дыхания. Введение мидазолама одновременно с высокой дозой фентанила может вызвать значительное снижение артериального давления. Премедикация с использованием наркотических анальгетиков (например, морфин, фентанил), барбитуратов или фентанила с дроперидолом, уменьшает потребность в мидазоламе.

Наблюдается умеренное уменьшение необходимости в тиопентале натрия (приблизительно на 15%) после внутримышечного введения мидазолама в составе премедикации. Внутривенное введение мидазолама уменьшает пропорционально дозе минимальную альвеолярную концентрацию (МАС) галотана, необходимую для поддержания общего наркоза.

Тахикардия и артериальная гипертензия, вызванные кетамином в дозах для общего наркоза, уменьшаются под влиянием мидазолама. При применении мидазолама наблюдается снижение частоты возникновения психотических реакций после кетаминового наркоза.

Эритромицин, циметидин, амиодарон и антипсихотические лекарственные средства могут вызвать уменьшение плазменного клиренса мидазолама.

Особые указания и меры предосторожности

Фулсед раствор для инъекций не предназначен для эпидуральной и субдуральной спинномозговой анестезии.

Принимая во внимание значительные индивидуальные различия в реакции на препарат, доза Фулседа должна устанавливаться строго индивидуально. Наблюдались случаи возникновения серьезных осложнений после внутривенного введения мидазолама, а именно: угнетение сердечно-сосудистой и дыхательной системы (вплоть до апноэ и асистолии). Только опытные анестезиологи могут вводить Фулсед внутривенно, в условиях, позволяющих быстрое проведение реанимационных мероприятий (искусственная вентиляция легких, мониторинг основных жизненных функций). Во время анестезии и в период выхода из анестезии необходимо тщательное наблюдение за пациентом, т.к. при несвоевременном проведении соответствующих мероприятий возможно развитие гиповентиляции или апноэ с последующим возникновением гипоксии или остановки кровообращения.

В единичных случаях во время хирургических и диагностических манипуляций после введения мидазолама наблюдалось падение артериального давления, требующее неотложных лечебных мероприятий. При применении методики седации с сохранением сознания эти осложнения развивались, главным образом, у больных после премедикации опиатами. При этой процедуре нельзя применять мидазолам методом быстрого внутривенного введения.

Внимание: Фулсед не предупреждает повышение внутричерепного и артериального давления, а также тахикардию, часто возникающих при интубации трахеи в условиях общего поверхностного наркоза. Необходимо соблюдать особую осторожность при введении препарата больным с ХОБЛ, учитывая риск угнетения дыхания.

У больных с высоким риском развития угнетения дыхательного центра, пожилого возраста, истощенных, с почечной недостаточностью и застойной сердечной недостаточностью Фулсед следует применять с осторожностью в малых дозах.

Не следует принимать алкоголь перед и в течение 8 часов после введения Фулседа.

Не известно, какие последствия может вызвать внутриартериальное введение мидазолама, поэтому следует быть особо внимательным, чтобы не ввести Фулсед внутриартериально.

Менее, чем у 1% больных, может наступить парадоксальная реакция на препарат (возбуждение, беспокойство, испуг, иногда агрессивное поведение, возможны непроизвольные движения: мышечная дрожь, тонико-клонические судороги). Причиной может быть несоответствующая доза или метод введения.

Необходимо учитывать возможность развития гипоксии мозга или реакций на другие препараты, принимаемые в комбинации с Фулседом (включая местные анестетики). Есть сведения об эффективности применения флумазенила в случае возникновения парадоксальных реакций на мидазолам.

Особо тщательное внимание необходимо уделять пациентам с нарушениями электролитного баланса, получающих Фулсед внутривенно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:

Время, которое должно пройти от введения Фулседа до момента восстановления функций, требующих полной умственной работоспособности, таких, как управление транспортными средствами и обслуживание механизмов, необходимо устанавливать индивидуально, особенно в случаях амбулаторного использования лекарственного средства. Следует принять во внимание действие других, назначаемых одновременно препаратов. Трудно прогнозировать, что скорость реакции пациента в условиях стресса не будет замедленной. Общепринято, что управление транспортными средствами и обслуживание механизмов не допускается в течение 8 часов и более после введения препарата, если не исчезли последствия его воздействия (проявляющиеся, например, сонливостью).

Формы выпуска:

Раствор для инъекций 1мг/мл: по 5 или 10 мл во флаконах из стекла I типа янтарного цвета, укупоренных серой пробкой из галобутиловой резины с отрывной крышечкой; 5 флаконов на картонной подставке вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Раствор для инъекций 5мг/мл: по 1 мл в ампулах из прозрачного стекла I типа с зелеными кольцами на горлышке; по 10 ампул на картонной подставке вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения:

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения:

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Сахибзада Аджит Сингх Нагар (Мохали)-160055, (Пенджаб), Индия/Ranbaxy Laboratories Limited India, Sahibzada Ajit Singh Nagar (Mohali) - 160055, (Punjab), India.

Производитель:

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индастриал Эреа №3, А.В. Роуд, Девас - 455 001, Индия

Ranbaxy Laboratories Limited, Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas – 455 001, India

За дополнительной информацией обращаться в представительство фирмы "Ранбакси Лабораториз Лимитед" в Москве: 129223, Москва, пр. Мира, ВВЦ, Деловой Центр «Технопарк», строение 537/4, офис 45,47,48.

Тел.: (495) 234 5612(13), факс: (495) 234 5619.

Руководитель отдела регистрации ЛС Каратыгина Е.К.