

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Мидазолам, 2,5 мг/мл, раствор защечный.

Мидазолам, 5 мг/мл, раствор защечный.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мидазолам.

Мидазолам, 2,5 мг/мл, раствор защечный

Каждый мл раствора содержит 2,5 мг мидазолама.

Каждый тюбик по 1 мл содержит 2,5 мг мидазолама.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Мидазолам, 5 мг/мл, раствор защечный

Каждый тюбик по 1 мл содержит 5 мг мидазолама.

Каждый тюбик по 1,5 мл содержит 7,5 мг мидазолама.

Каждый тюбик по 2 мл содержит 10 мг мидазолама.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор защечный.

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Мидазолам показан к применению у взрослых, детей от 3 месяцев до 18 лет для лечения: продолжительных (более 2–3 минут) острых судорожных припадков при эпилепсии.

Лечение младенцев в возрасте от 3 до 6 месяцев должно проводиться в условиях стационара при возможности мониторинга их состояния и наличии реанимационного оборудования.

Мидазолам показан к применению у взрослых, детей от 6 месяцев до 18 лет для:

- седации с сохранением сознания перед диагностическими или лечебными процедурами;
- премедикации перед вводимым наркозом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Продолжительные (более 2–3 минут) острые судорожные припадки при эпилепсии

Доза составляет 10 мг мидазолама (тюбик 2 мл по 5 мг/мл) в сутки.

Лица, осуществляющие уход, должны вводить мидазолам однократно.

Если приступ не купировался в течение 10 минут после применения мидазолама, необходимо обратиться за экстренной медицинской помощью и передать пустой тюбик врачу, чтобы предоставить ему информацию о дозе, полученной пациентом.

Повторную дозу при повторении приступа после первичного ответа можно давать только после консультации с врачом.

Седация с сохранением сознания, премедикация перед вводимым наркозом

Мидазолам вводят за 30 минут до диагностической/лечебной процедуры или вводной анестезии.

Доза мидазолама подбирается индивидуально в зависимости от массы тела. Обычно доза составляет 0,25–0,5 мг/кг.

Поскольку препарат выпускается в тюбиках по 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг мидазолама, предписанная доза получается путем округления до следующей доступной дозы. Максимальная разовая доза не должна превышать 20 мг мидазолама, вне зависимости от массы тела пациента.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется корректировка дозы, однако у пациентов с хронической почечной недостаточностью мидазолам следует применять с осторожностью, поскольку может отмечаться задержка выведения мидазолама и его длительное действие.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При печеночной недостаточности клиренс мидазолама снижается с последующим увеличением конечного периода полу выведения. Поэтому клиническое действие может быть более сильным и продолжительным, следовательно, после применения мидазолама у пациентов с печеночной недостаточностью рекомендовано тщательное наблюдение за клиническим действием и показателями жизненно важных функций.

Мидазолам противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 3 месяцев на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Продолжительные (более 2-3 минут) острые судорожные припадки при эпилепсии

Рекомендованные дозы указаны в таблице:

Возрастной диапазон	Доза	Форма выпуска
от 3 до 6 месяцев (включительно) в условиях стационара	2,5 мг	тюбик по 1 мл — 2,5 мг мидазолама (2,5 мг/мл)
от 6 месяцев до 1 года	2,5 мг	тюбик по 1 мл - 2,5 мг мидазолама (2,5 мг/мл)
от 1 года до 5 лет (включительно)	5 мг	тюбик по 1 мл - 5 мг мидазолама (5 мг/мл)
от 5 лет до 10 лет (включительно)	7,5 мг	тюбик по 1,5 мл - 7,5 мг мидазолама (5 мг/мл)
от 10 лет до 18 лет	10 мг	тюбик по 2 мл - 10 мг мидазолама (5 мг/мл)

Седация с сохранением сознания и премедикация перед вводимым наркозом

Мидазолам вводят за 30 минут до диагностической/лечебной процедуры или вводной анестезии.

Доза мидазолама подбирается индивидуально в зависимости от массы тела. Обычно доза составляет 0,25–0,5 мг/кг.

Поскольку препарат выпускается в тубиках по 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг мидазолама, предписанная доза получается путем округления до следующей доступной дозы. Максимальная разовая доза не должна превышать 20 мг мидазолама, вне зависимости от массы тела ребенка.

Способ применения

Трансбуккально.

Мидазолам предназначен для нанесения на слизистую оболочку полости рта. Необходимо в полном объеме медленно ввести раствор в пространство между десной и щекой. Следует избегать ларинготрахеального введения для предотвращения случайного попадания раствора в дыхательные пути. При необходимости (при больших объемах и/или у маленьких пациентов) приблизительно половину дозы вводят медленно за одну щеку, а затем вторую половину – медленно за другую щеку.

Необходимые меры предосторожности при введении лекарственного препарата

К тубику нельзя присоединять иглы, системы для внутривенных инфузий или любые другие устройства для парентерального введения.

Мидазолам в данной лекарственной форме не предназначен для парентерального введения.

Перед использованием с тубика необходимо убрать колпачок для исключения риска им подавиться.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к мидазоламу, бензодиазепинам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- миастения Гравис;
- тяжелая дыхательная недостаточность;
- синдром апноэ во сне;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- шок, кома, острая алкогольная интоксикация с угнетением жизненно важных функций;
- период родов (см. раздел 4.6.);
- закрытоугольная глаукома;
- детский возраст до 3 месяцев (для купирования судорожных припадков при эпилепсии);
- детский возраст до 6 месяцев (для седации с сохранением сознания и премедикации перед вводным наркозом).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дыхательная недостаточность

Следует с осторожностью применять мидазолам у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, поскольку мидазолам может привести к еще большему угнетению дыхания.

Нарушение выведения мидазолама

Мидазолам следует применять с осторожностью у пациентов с хронической почечной недостаточностью, нарушением функции печени или сердца. Мидазолам может накапливаться в организме пациентов с хронической почечной недостаточностью или нарушением функции печени, а нарушение функции сердца у пациентов может приводить к снижению клиренса мидазолама.

Ослабленные пациенты

Ослабленные пациенты более подвержены действию бензодиазепинов на ЦНС, поэтому им могут потребоваться более низкие дозы.

Алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе

Мидазолам нежелательно применять у пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью (возможно только в исключительных случаях и под наблюдением врача).

Амнезия

Мидазолам может вызывать антероградную амнезию.

После амбулаторного применения мидазолама рекомендуется выписывать пациента только в сопровождении близких ему людей.

Дети

Учитывая более высокое соотношение метаболитов к исходному лекарственному веществу у детей младшего возраста, нельзя исключить отсроченное угнетение дыхания в результате высоких концентраций метаболитов у детей в возрасте 3–6 месяцев. Поэтому применение мидазолама у детей в возрасте 3–6 месяцев может осуществляться только под медицинским наблюдением, при наличии оборудования для реанимации, при возможности мониторинга дыхательной функции и при наличии оборудования для искусственной вентиляции легких в случае необходимости.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в максимальной разовой дозе (20 мг), то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение производных бензодиазепина и опиоидных препаратов может привести к глубокой седации, угнетению дыхания, коме и смерти.

Одновременное назначение этих препаратов должно ограничиваться применением у пациентов, для которых невозможны альтернативные варианты лечения.

Следует ограничить дозировку и длительность применения до необходимого минимума.

Необходимо отслеживать у пациентов признаки и симптомы угнетения дыхания и седации.

Фармакодинамическое взаимодействие

Совместное применение мидазолама с другими седативными/снотворными лекарственными препаратами и средствами, угнетающими ЦНС (производные опиоидов (применяемые в качестве анальгетиков, противокашлевых препаратов или в качестве заместительной терапии), нейролептики, другие бензодиазепины, применяемые в качестве анксиолитиков или снотворного, барбитураты, пропофол, кетамин, этомидат, седативные антидепрессанты, H₁-антигистаминные препараты первого поколения и антигипертензивные лекарственные препараты центрального действия), включая алкоголь, приведет, вероятно, к усилению седативного эффекта и угнетению дыхания.

Мидазолам снижает минимальную альвеолярную концентрацию (MAC) ингаляционных анестетиков.

При совместном применении мидазолама и ингибиторов CYP3A4 эффект последних может быть более выражен у младенцев, поскольку часть дозы, нанесенной на слизистую полости рта, вероятно, проглатывается и всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Фармакокинетическое взаимодействие

Мидазолам метаболизируется с помощью CYP3A4. Ингибиторы и стимуляторы CYP3A4 могут соответственно повышать и понижать концентрацию мидазолама в плазме, а, следовательно, увеличивать и уменьшать его действие, в связи с чем требуется соответствующее изменение дозы. Фармакокинетическое взаимодействие с ингибиторами или

стимуляторами СУРЗА4 более выражено при пероральном применении, по сравнению с нанесением на слизистую полости рта или с парентеральным применением мидазолама, поскольку ферменты СУРЗА4 представлены также в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. После нанесения на слизистую полости рта влияние оказывается только на системный клиренс. При однократном нанесении дозы мидазолама на слизистую полости рта влияние ингибиторов СУРЗА4 на максимальный клинический эффект будет минимальным, тогда как продолжительность эффекта может увеличиваться. Таким образом, при применении мидазолама совместно с ингибиторами СУРЗА4 рекомендован тщательный мониторинг клинического действия и жизненно важных функций даже после однократной дозы.

Анестетики и наркотические анальгетики

Фентанил может снижать клиренс мидазолама.

Противоэпилептические препараты

Совместное применение с мидазоламом может вызвать повышенную седацию или угнетение дыхания или сердечно-сосудистой деятельности. Мидазолам может взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися в печени, например с фенитоином, вызывая потенцирование.

Блокаторы кальциевых каналов

Доказано, что дилтиазем и верапамил снижают клиренс мидазолама и других бензодиазепинов и могут потенцировать их действие.

Дилтиазем: однократный прием дилтиазема повышает концентрации в плазме введенного внутривенно мидазолама примерно на 25%, при этом конечный период полувыведения увеличился примерно на 43%.

Противоязвенные лекарственные средства

Доказано, что циметидин и ранитидин снижают клиренс мидазолама и других бензодиазепинов и могут потенцировать их действие.

Ксантины

Ксантины ускоряют метаболизм мидазолама и других бензодиазепинов.

Дофаминергические лекарственные препараты

Мидазолам может вызывать ингибирование леводопы.

Миорелаксанты

Мидазолам может вызывать потенцирование миорелаксантов (например, баклофена) с повышением угнетающего действия на ЦНС.

Набилон

Совместное применение с мидазоламом может вызвать повышенную седацию или угнетение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности.

Азольные фунгициды

Кетоконазол повышает концентрации в плазме введенного внутривенно мидазолама в 5 раз, при этом конечный период полувыведения увеличивается примерно в 3 раза.

Вориконазол повышает воздействие введенного внутривенно мидазолама в 3 раза, при этом период полувыведения увеличивается примерно в 3 раза. Флуконазол и итраконазол повышают концентрации в плазме введенного внутривенно мидазолама в 2–3 раза, и конечный период полувыведения увеличился в 2,4 раза для итраконазола и в 1,5 раза – для флуконазола. Позаконазол повышает концентрации в плазме введенного внутривенно мидазолама примерно в 2 раза.

Макролидные антибиотики

Эритромицин приводит к повышению концентрации в плазме введенного внутривенно мидазолама в 1,6–2 раза, и конечный период полувыведения увеличивается в 1,5–1,8 раза. Кларитромицин повышает концентрацию в плазме введенного внутривенно мидазолама до 2,5 раз, и конечный период полувыведения увеличивается в 1,5–2 раза.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Совместный прием с ингибиторами протеазы (например, Саквинавир и другие ингибиторы протеазы ВИЧ) может привести к значительному повышению концентрации мидазолама. Что касается совместного применения с комбинированным препаратом лопинавир+ритонавир, концентрация в плазме введенного внутривенно мидазолама повышается в 5,4 раза с таким же увеличением конечного периода полувыведения.

Различные лекарственные препараты

Аторвастатин увеличивает концентрации в плазме внутривенно введенного мидазолама в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой.

Ингибиторы CYP3A4

Взаимодействия лекарственных препаратов после нанесения мидазолама на слизистую полости рта более схожи с взаимодействиями при внутривенном применении мидазолама, чем при пероральном.

Грейпфрутовый сок снижает клиренс мидазолама и потенцирует его действие.

Стимуляторы CYP3A4

При приеме рифампицина в дозе 600 мг один раз в день в течение 7 дней концентрация в плазме введенного внутривенно мидазолама снижается примерно на 60 %. Конечный период полувыведения уменьшается примерно на 50–60 %.

Зверобой продырявленный снижает концентрацию мидазолама в плазме примерно на 20–40 %, а конечный период полувыведения – примерно на 15–17 %. У разных экстрактов зверобоя эффект стимуляции CYP3A4 может быть различным.

Алкогольная или наркотическая зависимость в анамнезе

Алкоголь, в том числе спиртосодержащие лекарственные препараты, может значительно усилить седативный эффект мидазолама.

Мидазолам нежелательно применять у пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью (возможно только в исключительных случаях и под наблюдением врача).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата возможно только в случае отсутствия других альтернативных способов лечения в случае крайней необходимости с учетом риска для плода и новорожденного.

Беременность

Данные относительно применения мидазолама у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных не было выявлено тератогенного эффекта, однако у людей наблюдалась фетотоксичность, как и в случае с другими бензодиазепинами. Отсутствуют данные о воздействии при беременности в течение первых двух триместров.

При назначении высоких доз мидазолама в последнем триместре беременности или в родах отмечалось возникновение нежелательных реакций со стороны матери или плода (риск аспирации жидкости или желудочного содержимого во время родов матерью, нерегулярный сердечный ритм плода, гипотония, вялое сосание, гипотермия и угнетение дыхания у новорожденного).

Лактация

Мидазолам выделяется с грудным молоком в малых количествах (0,6 %). В связи с этим нет необходимости прерывать грудное вскармливание после однократного применения мидазолама.

Фертильность

В исследованиях на животных не выявили нарушений фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мидазолам оказывает выраженное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В период лечения мидазоламом следует воздержаться от управления транспортными средствами, езды на велосипеде и работы с механизмами, поскольку препарат способен вызывать седацию, амнезию, нарушение внимания и нарушение мышечной функции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Опубликованные клинические исследования показывают, что мидазолам для нанесения на слизистую ротовой полости применялся приблизительно у 443 детей с судорожными припадками. Угнетение дыхания отмечалось с частотой до 5 %, однако это является известным осложнением судорожных припадков, а также может быть связано с применением мидазолама. Один эпизод зуда, возможно, вызван применением защечного мидазолама.

Ниже приведены сведения о нежелательных реакциях, о которых сообщалось при применении мидазолама для нанесения на слизистую ротовой полости детям в опубликованных клинических исследованиях.

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Психические нарушения

очень редко: агрессия*, возбуждение*, гнев*, спутанность сознания*, эйфория*, галлюцинации*, враждебность*, физическая агрессия*.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: седация, сонливость, снижение уровня сознания, угнетение дыхания;

очень редко: двигательные нарушения*, антероградная амнезия*, атаксия*, головокружение*, головная боль*, судороги*, парадоксальные реакции*.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: диплопия.

Нарушения со стороны сердца

очень редко: брадикардия*, остановка сердца*.

Нарушения со стороны сосудов

очень редко: гипотония*, вазодилатация*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: икота;

очень редко: апноэ*, одышка*, ларингоспазм*, остановка дыхания*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: тошнота, рвота;

очень редко: запор*, сухость во рту*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: зуд, сыпь, крапивница;

частота неизвестна: ангионевротический отек**.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень редко: слабость*, икота*.

* Эти нежелательные реакции были отмечены при инъекционном применении мидазолама у детей и/или у взрослых, поэтому они могут не проявляться при нанесении раствора защечного на слизистую полости рта.

** Эта нежелательная реакция была отмечена при постмаркетинговом исследовании.

Риск развития угрожающих жизни состояний выше у пациентов с уже имеющейся дыхательной недостаточностью или нарушением функции сердца, особенно при применении высоких доз.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка мидазолама может представлять угрозу жизни, если у пациента уже имеется дыхательная или сердечная недостаточность или при совместном применении с другими веществами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС) (включая алкоголь).

Передозировка бензодиазепинами обычно проявляется угнетением ЦНС различной степени, от сонливости до комы. В легких случаях симптомы включают сонливость, спутанность сознания и заторможенность, в более тяжелых случаях симптомы могут включать атаксию, мышечную гипотонию, гипотензию, угнетение дыхания, редко – кому и очень редко – смерть.

Лечение

При лечении передозировки любым лекарственным препаратом следует помнить о возможности совместного применения нескольких лекарственных препаратов.

При пероральной передозировке мидазоламом необходимо вызвать рвоту (в течение одного часа), если пациент в сознании, или провести промывание желудка с защитой дыхательных путей, если пациент без сознания. Если промывание желудка неэффективно, пациенту следует дать активированный уголь для снижения всасывания препарата. Особое внимание в интенсивной терапии следует уделить поддержанию дыхательной и сердечно-сосудистой функции.

В качестве антидота можно использовать Флумазенил.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; снотворные и седативные средства; производные бензодиазепина.

Код АТХ: N05CD08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Мидазолам – производное группы имидобензодиазепинов. Свободный остаток представляет собой липофильное вещество, которое плохо растворяется в воде. Азотистое основание во 2 положении имидобензодиазепинового кольца обеспечивает возможность мидазоламу образовывать хлористоводородную соль с кислотами. В результате реакции образуется стабильный раствор, используемый для защечного способа применения.

Мидазолам обладает противосудорожным действием. Препарат имеет ярко выраженный седативный и снотворный эффект, также обладает анксиолитическим и миорелаксирующим действием. Фармакологическое действие мидазолама характеризуется коротким периодом действия по причине быстрой метаболической трансформации.

Клиническая эффективность и безопасность

В четырех контролируемых исследованиях в сравнении с диазепамом при ректальном введении и в одном исследовании в сравнении с диазепамом при внутривенном введении, в общей сложности с участием 688 детей, наблюдалось прекращение видимых симптомов судорог в течение 10 минут у 65–78 % детей, получавших мидазолам при защечном способе применения. В совокупности, в двух исследованиях после защечного введения мидазолама наблюдалось прекращение видимых проявлений судорог в течение 10 минут и без повторений в течение 1 часа у 56–70 % детей. В опубликованных клинических испытаниях частота и степень тяжести нежелательных реакций, отмечаемых при защечном введении мидазолама, были схожи с неблагоприятными побочными реакциями, отмечаемыми в группе сравнения, применяющей диазепам ректально.

В ретроспективном обсервационном исследовании, при введении 146 пациентам в возрасте от 18 до 70 лет оромукозального раствора мидазолама в дозе 10 мг, наблюдалось прекращение судорог в среднем в течение 5,5 минут.

В двойном слепом рандомизированном исследовании у 119 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет оценивали мидазолам в качестве седативного препарата при проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Пациенты были рандомизированны в 2 группы: первая группа получила мидазолам перорально в дозе 0,5 мг/кг (максимальная доза – 10 мг), второй группе вводили мидазолам внутривенно в дозе 0,1 мг/кг (максимальная доза – 2,5 мг). Среднее время с момента приема/введения препарата до седации составило $30,9 \pm 0$ мин в группе перорального приема и $2,2 \pm 0,7$ мин в группе внутривенного введения. В группе перорального приема 55 пациентов (93%) были разлучены с родителями без какого-либо сопротивления, в то время как в группе пациентов с внутривенным введением только 23 пациента (38,3%) были разлучены с родителями без какого-либо сопротивления. Также оценивалась сатурация, частота сердечных сокращений, уровень седации и комфорт пациента во время проведения процедуры, а также время восстановления сознания. Результаты исследования продемонстрировали, что мидазолам для перорального приема является безопасным и эффективным седативным средством для проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

В таблице представлены смоделированные фармакокинетические параметры для рекомендуемой дозировки у детей в возрасте от 3 месяцев до 18 лет (на основании популяционного фармакокинетического исследования), а также фармакокинетические параметры для рекомендуемой дозировки у взрослых (на основании исследования биодоступности у здоровых взрослых добровольцев):

Доза	Возраст	Параметр	Среднее значение	СО
2,5 мг	3 мес. <1 года	AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	168	98
		C _{max} (нг/мл)	104	46
5 мг	1 год <5 лет	AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	242	116
		C _{max} (нг/мл)	148	62
7,5 мг	5 лет <10 лет	AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	254	136
		C _{max} (нг/мл)	140	60
10 мг	10 лет <18 лет	AUC _{0-inf} (нг.ч/мл)	189	96
		C _{max} (нг/мл)	87	44
10 мг	>18 лет	AUC _{0-inf} (нг.ч/мл) (n=22)	259	62
		C _{max} (нг/мл) (n=22)	71	29

Смоделированные фармакокинетические параметры для рекомендуемой дозировки у взрослых (не пожилых, не страдающих ожирением), основанные на фармакокинетическом исследовании, показали, что доза 10 мг у взрослых обеспечивает экспозицию, сопоставимую с таковой у всех возрастных групп детей при применении соответствующих терапевтических доз.

Абсорбция

После нанесения на слизистую полости рта мидазолам быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 30 минут. Абсолютная биодоступность мидазолама при применении на слизистую полости рта составляет около 75% у взрослых добровольцев.

Распределение

Мидазолам является высоколипофильным веществом и активно распределяется. Объем распределения в равновесном состоянии после нанесения на слизистую полости рта оценивается как 5,3 л/кг.

Примерно 96–98% мидазолама связывается с белками плазмы. Основная часть связывания с белками плазмы обеспечивается альбумином. Проникновение мидазолама в ликвор происходит медленно и в незначительном количестве. Мидазолам медленно проникает через плаценту и попадает в кровоток плода. Малое количество мидазолама обнаруживается в грудном молоке.

Биотрансформация

Мидазолам практически полностью элиминируется путем биотрансформации в печени.

30–60 % дозы мидазолама выводится в виде метаболитов. Мидазолам гидроксилируется изоферментом цитохрома P4503A4, и его основным метаболитом в плазме и в моче является альфа-гидрокси-мидазолам. После нанесения на слизистую полости рта у детей отношение области под кривой альфа-гидрокси-мидазолама к мидазоламу составляет 0,46 и 0,28 у взрослых.

В популяционном исследовании фармакокинетики было показано, что уровни метаболита у детей раннего возраста выше, чем у детей старшего возраста, поэтому, вероятно, он имеет большее значение у детей, чем у взрослых.

Элиминация

Клиренс мидазолама из плазмы после применения на слизистую полости рта составляет 30 мл/кг/мин. Начальный и конечный периоды полувыведения составляют соответственно 27 и 204 минуты. Мидазолам в основном выводится через почки (60–80% введенной дозы) в виде глюкуроновых конъюгатов альфа-гидрокси-мидазолама. В виде неизмененного лекарственного вещества выводится с мочой менее 1% дозы.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пожилые

Экспозиция мидазолама после перорального введения у пациентов в возрасте 60–70 лет сопоставима с таковой у молодых пациентов. Экспозиция у пациентов старшего возраста при пероральном приёме неизвестна, но может быть выше, так как при внутривенном введении период полувыведения может увеличиваться до четырёх раз.

Почечная недостаточность

Период полувыведения у пациентов с хронической почечной недостаточностью такой же, как и у здоровых добровольцев.

Период полувыведения мидазолама у пациентов в критическом состоянии может увеличиваться до шести раз.

Печеночная недостаточность

Период полувыведения у пациентов с циррозом может быть больше (а клиренс – ниже) по сравнению со здоровыми добровольцами (см. раздел 4.4.).

Сердечная недостаточность

Период полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью больше по сравнению со здоровыми добровольцами (см. раздел 4.4.).

Воздействие повторной дозы в рамках одного судорожного приступа

Данные смоделированного воздействия показывают, что общая площадь под фармакокинетической кривой (AUC) увеличивается примерно в два раза при применении повторной дозы через 10, 30 и 60 минут после первой дозы. Повторная доза через 10 минут приводит к значительному увеличению средней максимальной концентрации (C_{max}) в 1,7–1,9 раза. К 30 и 60 минуте уже происходит значительная элиминация мидазолама, поэтому увеличение средней C_{max} менее выраженное (в 1,3–1,6 и в 1,2–1,5 раза соответственно).

Ожирение

Средний период полувыведения мидазолама у взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ) 30–34 сопоставим таковым у взрослых с ИМТ 25–30 (8,4 против 5,5 часа). Период полувыведения препарата у взрослых с ИМТ выше 34 неизвестен, но может быть увеличен, так как при внутривенном введении средний период полувыведения выше у пациентов с ожирением по сравнению с лицами без ожирения (5,9 часов в сравнении с 2,3 часа). Это обусловлено увеличением объема распределения примерно на 50%, скорректированного на общую массу тела.

Клиренс у пациентов с ожирением и без него не имеет значительных различий.

Раса

В клинических исследованиях, в которых принимали участие группы японских и неазиатских пациентов, различий в фармакокинетическом профиле при применении мидазолама выявлено не было. Коррекция дозы не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Хлористоводородная кислота
Натрия гидроксида раствор 1 М (для коррекции pH)
Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Относится к препаратам, подлежащим предметно-количественному учету.
В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Мидазолам, 2,5 мг/мл, раствор защечный

По 1 мл препарата в тьюбик (полимерный тьюбик с наконечником и отламывающейся пломбой) однократного применения из полиэтилена высокого давления.
На тьюбик наклеивают этикетку самоклеящуюся.
По 4 тьюбика вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Мидазолам, 5 мг/мл, раствор защечный

По 1 мл, 1,5 мл, 2 мл препарата в тьюбик (полимерный тьюбик с наконечником и отламывающейся пломбой) однократного применения из полиэтилена высокого давления.
На тьюбик наклеивают этикетку самоклеящуюся.
По 4 тьюбика вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)
109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25,
стр. 1
Тел.: +7 (495) 678-00-50
Факс: +7 (495) 911-42-10
Адрес электронной почты: mez@endopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»
(ФГУП «ЭНДОФАРМ»)
109052, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Нижегородский, ул. Новохохловская, д. 25,
стр. 1
Тел.: +7 (495) 678-00-50
Факс: +7 (495) 911-42-10
Адрес электронной почты: pv@endopharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.
Препарат подлежит предметно-количественному учету.

Общая характеристика лекарственного препарата Мидазолам доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.