

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МІДАЗОЛАМ-ВІСТА
(MIDAZOLAM-VISTA)

Склад:

діюча речовина: мідазолам;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 5 мг мідазоламу (5 %);

допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева, 10 %, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна, прозора або світло-жовта рідина.

Фармакотерапевтична група. Снодійні та седативні препарати. Похідні бензодіазепіну. Код ATX N05C D08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діюча речовина лікарського засобу Мідазолам-Віста – мідазолам, належить до групи похідних імідазобензодіазепіну. Вільна основа являє собою ліпофільну речовину з низькою розчинністю у воді.

Наявність основного атома азоту у положенні 2 імідобензодіазепінового кільця дає можливість діючій речовині, мідазоламу, утворювати з кислотами водорозчинні солі. Вони утворюють розчини для ін'єкцій, що добре переносяться.

Механізм дії.

Фармакологічна дія мідазоламу характеризується короткою тривалістю через швидку метаболічну трансформацію. Мідазолам стимулює іонотропні рецептори ГАМК, розташовані в центральній нервовій системі (ЦНС). При наявності ГАМК мідазолам зв'язується з рецепторами бензодіазепінів на каналах для іонів хлору, що призводить до активації рецепторів ГАМК і зниження збудливості підкіркових структур головного мозку. Внаслідок цього мідазолам чинить седативну і снодійну дію вираженої інтенсивності, а також анксиолітичну, протисудомну та центральну міорелаксуючу дію. Описано декілька підтипів рецепторів ГАМК. Седация, антероградна амнезія і протисудомна активність здійснюються через ГАМК-рецептори, які в основному містять α_1 -субодиницю; анксиолітична та міорелаксуюча активність асоційована із впливом на ГАМК-рецептори, які в основному містять α_2 -субодиницю.

Після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення трапляється короткотривала антероградна амнезія (пацієнт не пам'ятає подій, що сталися в період найбільш інтенсивної дії активної речовини).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Всмоктування мідазоламу після внутрішньом'язової ін'єкції відбувається швидко і повністю. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 30 хвилин. Абсолютна біодоступність після внутрішньом'язової ін'єкції становить понад 90 %.

Розподіл.

Після внутрішньовенного введення мідазоламу площа під фармакокінетичною кривою «концентрація - час» (AUC) характеризується однією або двома чітко вираженими фазами розподілу. Об'єм розподілу в рівноважному стані становить 0,7-1,2 л/кг. 96-98 % мідазоламу зв'язуються з білками плазми крові. Основна частина зв'язування білків плазми

крові відбувається за рахунок альбуміну. У спинномозкову рідину мідазолам проходить повільно і в незначних кількостях. Було продемонстровано, що у людей мідазолам повільно проходить через плацентарний бар'єр і потрапляє у кровотік плода. Невеликі кількості мідазоламу виявляються у грудному молоці.

Біотрансформація.

Мідазолам майже повністю виводиться шляхом біотрансформації. Частка дози, що виділяється печінкою, оцінюється у 30-60 %. Мідазолам гідроксильється ізоферментом цитохрому P₄₅₀3A4, а основним метаболітом у сечі і плазмі є α -гідроксимідазолам. Концентрація α -гідроксимідазоламу в плазмі крові становить 12 % від концентрації вихідної речовини. α -гідроксимідазолам має фармакологічну активність, але лише мінімально (приблизно 10 %) обумовлює ефекти внутрішньовенно введеного мідазоламу. Дані про роль генетичного поліморфізму в окиснювальному метаболізмі мідазоламу відсутні.

Виведення

У здорових добровольців період напіввиведення мідазоламу становить 1,5-2,5 години. Плазмовий кліренс складає від 300 до 500 мл/хв. Мідазолам виводиться переважно нирками (60-80 % від введеної дози) і відновлюється у вигляді глюкуроніда α -гідроксимідазоламу. Менше 1 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Період напіввиведення α -гідроксимідазоламу становить менше 1 години. При введенні мідазоламу шляхом внутрішньовенної інфузії кінетика його виведення не відрізняється від кінетики після болюсної ін'єкції.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

У дорослих віком від 60 років період напіввиведення може збільшуватися до 4 разів.

Діти.

У дітей віком від 3 до 10 років період напіввиведення після внутрішньовенного введення коротший (1-1,5 години), ніж у дорослих. Ця різниця відповідає збільшеному метаболічному кліренсу лікарського засобу.

Новонароджені.

У новонароджених, можливо, в силу незрілості печінки, період напіввиведення становить, у середньому, 6-12 годин, а кліренс лікарського засобу уповільнений (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з ожирінням.

Середній період напіввиведення більший у пацієнтів з ожирінням, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла (5,9 і 2,3 години відповідно). Це пов'язано зі збільшенням приблизно на 50 % об'єму розподілу з поправкою на загальну масу тіла. Кліренс істотно не відрізняється у пацієнтів з ожирінням і в пацієнтів з нормальною масою тіла. *Пацієнти з порушеннями функції печінки.*

У хворих із цирозом печінки, порівняно зі здоровими добровольцями, період напіввиведення лікарського засобу може бути довшим, а кліренс - коротшим (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Період напіввиведення лікарського засобу у хворих із хронічною нирковою недостатністю аналогічний періоду у здорових добровольців.

Хворі пацієнти у критичному стані.

У хворих пацієнтів, які знаходяться у критичному стані, період напіввиведення мідазоламу збільшується до 6 разів.

Пацієнти зі серцевою недостатністю.

Період напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю триваліший порівняно зі здоровими добровольцями (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослим:

- 1) з метою седації перед або під час проведення діагностичних або терапевтичних процедур у комбінації з місцевою анестезією або без неї;
- 2) з метою анестезії:
 - для премедикації перед індукцією наркозу;
 - індукції в анестезію;
 - як седативного компонента при проведенні комбінованої анестезії;
- 3) для седації у відділенні інтенсивної терапії.

Дітям:

- 1) з метою седації перед або під час проведення діагностичних чи терапевтичних процедур у комбінації з місцевою анестезією або без неї;
- 2) для премедикації при проведенні загального знеболювання;
- 3) для седації у відділенні інтенсивної терапії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до бензодіазепінів або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- Міастенія гравіс.
- Шок, кома або гостра алкогольна інтоксикація з депресією життєвих ознак.
- Гостра закритокутова глаукома. Бензодіазепіни можна застосовувати пацієнтам із відкритокутовою глаукомою лише тоді, коли вони отримують відповідну терапію. Виміри внутрішньоочного тиску у пацієнтів без очних захворювань показують помірне зниження після введення мідазоламу.
- Застосування лікарського засобу при седації зі збереженням свідомості пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або гострим пригніченням дихання.
- Період вагітності або годування груддю.
- Пологи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мідазолам метаболізується ферментом CYP3A4.

Інгібітори та індуктори CYP3A4 мають потенціал відповідно збільшувати і зменшувати концентрацію в плазмі крові і, в результаті, фармакологічний ефект мідазоламу, що вимагає відповідної корекції дози.

Фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами або індукторами CYP3A4 більш виражені при прийомі внутрішньо порівняно з внутрішньовенним введенням мідазоламу, зокрема тому, що CYP3A4 також наявний у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Це пов'язано з тим, що при пероральному прийомі змінюється як системний кліренс, так і доступність, тоді як при парентеральному введенні змінюється тільки системний кліренс.

Після внутрішньовенного введення разової дози мідазоламу максимальний клінічний ефект інгібування CYP3A4 незначний, але тривалість ефекту може бути подовжена. Однак після тривалого введення мідазоламу збільшуються як інтенсивність, так і тривалість ефекту за наявності інгібування CYP3A4.

Доступних даних досліджень щодо зниження CYP3A4 на фармакокінетику мідазоламу після ректального та внутрішньом'язового введення немає. Очікується, що ці взаємодії будуть менш вираженими при ректальному, ніж при пероральному застосуванні, в той час як після внутрішньом'язового введення вплив зниження CYP3A4 не повинен істотно відрізнятися від впливу мідазоламу після внутрішньовенного введення.

Тому рекомендується ретельно контролювати клінічні ефекти та життєво важливі показники під час застосування мідазоламу, оскільки вони можуть бути сильнішими та тривалішими після одночасного введення інгібітора CYP3A4, навіть якщо він вводився лише один раз. При цьому введення високих доз лікарського засобу або довготривалі

інфузії мідазоламу пацієнтам, які приймають сильні інгібітори CYP3A4, наприклад під час інтенсивної терапії, можуть призвести до довготривалого снодійного ефекту, затримки відновлення свідомості та пригнічення дихання, що вимагає корекції дози.

Що стосується індукції, необхідно враховувати, що процесу індукції потрібно кілька днів для досягнення максимального ефекту, а також кілька днів для її спадання. На відміну від лікування індуктором протягом декількох днів, очікується, що короткострокове лікування призведе до менш вираженої міжлікарської взаємодії з мідазоламом. Однак для сильних індукторів не можна виключати відповідну індукцію навіть після короткострокового лікування.

Невідомо, чи мідазолам змінює фармакокінетику інших лікарських засобів.

Лікарські засоби, що інгібують CYP3A4.

Азольні протигрибкові лікарські засоби.

Кетоконазол збільшував концентрацію мідазоламу в плазмі крові при його внутрішньовенному введенні у 5 разів, в той час як термінальний період напіввиведення збільшувався у 3 рази. У разі сумісного парентерального введення мідазоламу разом зі сильним інгібітором CYP3A4, кетоконазолом, його слід проводити у відділенні інтенсивної терапії або аналогічному закладі, котрий забезпечує ретельний клінічний моніторинг та лікування у випадку пригнічення дихання та/або тривалої седації. Слід розглянути питання відстроченого у часі дозування та корекції дози, особливо у випадку, коли вводиться більше однієї разової дози мідазоламу.

Вориконазол збільшував вміст мідазоламу у плазмі крові при його внутрішньовенному введенні у 3 рази, тоді як його період напіввиведення збільшувався приблизно у 3 рази.

Флуконазол та ітраконазол збільшували концентрацію мідазоламу в плазмі крові при його внутрішньовенному введенні у 2-3 рази, що також призводило до збільшення термінального періоду напіввиведення у 2,4 раза для ітраконазолу та у 1,5 раза для флуконазолу відповідно. *Позаконазол* збільшував концентрацію мідазоламу у плазмі крові при його внутрішньовенному введенні приблизно у 2 рази.

Слід мати на увазі, що при пероральному застосуванні мідазоламу його вміст у плазмі крові буде радикально більшим, ніж при комбінованому застосуванні, зокрема разом із кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом.

Мідазолам в ампулах не показаний для перорального прийому.

Макролідні антибіотики.

Еритроміцин збільшує концентрацію мідазоламу в плазмі крові при його внутрішньовенному введенні приблизно у 1,6-2 рази, що також призводить до збільшення термінального періоду напіввиведення мідазоламу у 1,5-1,8 раза.

Кларитроміцин збільшує концентрацію мідазоламу в плазмі крові до 2,5 раза разом зі збільшенням термінального періоду напіввиведення в 1,5-2 рази.

Рокситроміцин. Інформація про застосування рокситроміцину із мідазоламом для внутрішньовенного введення відсутня, але помірний вплив на 30 % збільшення термінального періоду напіввиведення мідазоламу при його пероральному застосуванні вказує на те, що вплив на мідазолам при його внутрішньовенному введенні може бути незначним.

Квінупристин/далфопристин і телітроміцин можуть підвищувати концентрацію мідазоламу в плазмі крові.

Інгібітори протеази ВІЛ.

Саквінавір та інші інгібітори протеази ВІЛ. Одночасне введення разом з інгібіторами протеази може спричинити велике збільшення концентрації мідазоламу. При одночасному введенні разом із лопінавіром, підсиленням ритонавіром, концентрації введеного внутрішньовенно мідазоламу в плазмі крові підвищувалася у 5,4 раза, що також призводило до аналогічного збільшення термінального періоду напіввиведення. При одночасному парентеральному введенні з інгібіторами протеази ВІЛ схема лікування повинна відповідати опису в наведеному вище розділі для азольних протигрибкових препаратів,

кетоконазолу. На основі даних щодо інших інгібіторів CYP3A4 очікується, що концентрація мідазоламу в плазмі крові буде значно вища при пероральному прийомі мідазоламу. Тому інгібітори протеази слід вводити одночасно з пероральним прийомом мідазоламу.

Блокатори кальцієвих каналів.

Дилтіазем. У разі застосування одноразової дози дилтіазему концентрація мідазоламу в плазмі крові збільшувалася приблизно на 25 %, а кінцевий період напіввиведення подовжувався на 43 %.

Веранаміл/дилтіазем збільшували плазмові концентрації мідазоламу після перорального прийому в 3 і 4 рази відповідно. Термінальний період напіввиведення мідазоламу збільшувався на 41 % і 49 % відповідно.

Інші лікарські засоби/фітопрепарати.

Аторвастатин продемонстрував збільшення у 1,4 раза концентрації мідазоламу в плазмі крові після внутрішньовенного введення порівняно із контрольною групою.

Нефазодон збільшував концентрацію мідазоламу в плазмі крові після його перорального прийому у 4,6 раза зі збільшенням термінального періоду його виведення у 1,6 раза.

Апрепітант залежно від дози збільшував концентрацію мідазоламу у плазмі крові після його перорального прийому в дозі 80 мг на добу в 3,3 раза разом зі збільшенням термінального періоду напіввиведення у 2 рази, таким чином підвищуючи ризик подовження седації. Лікарські засоби, що індукують CYP3A4.

Рифампіцин знижував концентрацію мідазоламу в плазмі крові після його внутрішньовенного введення приблизно на 60 % через 7 днів прийому 600 мг рифампіцину один раз на добу. Термінальний період напіввиведення скорочувався приблизно на 50-60 %.

Рифампіцин знижував концентрацію мідазоламу в плазмі крові після перорального прийому у 96 % здорових добровольців, а його психомоторні ефекти майже зовсім не спостерігались. *Карбамазепін/фенітоїн.* Застосування повторних доз карбамазепіну або фенітоїну призводило до зниження концентрації мідазоламу в плазмі крові до 90 % після його перорального прийому і скорочення термінального періоду напіввиведення на 60 %.

Ефавіренз. П'ятикратне збільшення відношення генерованого CYP3A4 метаболіту α -гідроксимідазоламу до мідазоламу підтверджує його індукуючу дію на CYP3A4.

Фітопрепарати та їжа.

Звіробій звичайний знижував концентрацію мідазоламу в плазмі крові приблизно на 20-40 % разом зі скороченням термінального періоду напіввиведення приблизно на 15-17 %. Залежно від конкретного екстракту звіробію звичайного, індукуюча дія на CYP3A4 може бути різною.

Седативні та снодійні засоби.

Одночасне введення мідазоламу разом з іншими седативними/снодійними засобами та депресантами ЦНС, включаючи алкоголь, імовірно, призводить до посилення седації та пригнічення дихання.

Приклади включають: похідні опіатів, які (застосовуються як аналгетики, протикашльові або як замісна терапія; антипсихотики, інші бензодіазепіни, що застосовуються як анксиолітики або снодійні засоби, барбітурати, пропофол, кетамін, етомідат; антидепресанти зі седативною дією, нестероїдні антигістамінні (анти-H1) лікарські засоби, натрію оксидат, антигіпертензивні лікарські засоби центральної дії.

Опіоїди.

Сумісне застосування седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни, включаючи мідазолам, з опіоїдами підвищує ризик седації, пригнічення дихання, коми та летального наслідку через адитивну депресивну дію на ЦНС. Дозування та тривалість сумісного застосування слід обмежувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь.

Алкоголь може помітно посилювати седативний ефект мідазоламу, тому заборонено вживання алкоголю під час застосування лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

Міорелаксанти.

Посилення седативного ефекту при застосуванні баклофену й тизанідину.

Інгаляційні анестетики.

Мідазолам знижує мінімальну альвеолярну концентрацію (МАК) інгаляційних анестетиків.

Антигіпертензивні, судинорозширювальні та сечогінні засоби

Посилення гіпотензивного ефекту при застосуванні інгібіторів АПФ, α -блокаторів, антагоністів рецепторів ангіотензину II, блокаторів кальцієвих каналів, адренергічних нейронів, β -блокаторів, моксонідину, нітратів, гідралазину, міноксидилу, натрію нітропрусиду та діуретиків.

Протиепілептичні засоби.

Карбамазепін знижує концентрацію мідазоламу в плазмі крові. Бензодіазепіни можуть змінювати ІЕ. Збільшення або зменшення концентрації фенітоїну в плазмі крові.

Інші.

Нілотиніб і набілон можуть підвищувати концентрацію мідазоламу в плазмі крові.

Особливості застосування.

Мідазолам повинні вводити тільки досвідчені лікарі у місці, повністю обладнаному для моніторингу та підтримки дихальної та серцево-судинної функцій, та особи, які пройшли спеціальну підготовку з розпізнавання та допомоги при очікуваних небажаних явищах, в тому числі дихальної та серцевої реанімації.

Повідомлялося про тяжкі кардіореспіраторні небажані явища: пригнічення дихання, апное, зупинку дихання та/або зупинку серця. Такі небезпечні для життя випадки найчастіше трапляються, коли ін'єкція виконують занадто швидко або вводять високу дозу лікарського засобу. Особлива обережність необхідна при призначенні седації зі збереженням свідомості пацієнтам із порушеннями дихальної функції.

Пацієнти дитячого віку.

У цій групі мідазолам показаний для проведення седації лише у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Діти віком до 6 місяців особливо вразливі до обструкції дихальних шляхів і гіпервентиляції, тому важливе значення мають титрування із невеликим збільшенням дози до досягнення клінічного ефекту та ретельний моніторинг частоти дихання і насичення киснем. При застосуванні мідазоламу для премедикації необхідне адекватне спостереження за пацієнтом після введення, оскільки існує індивідуальна варіабельність чутливості, та можуть виникати симптоми передозування.

Особливу обережність слід проявляти при призначенні мідазоламу пацієнтам високого ризику:

- дорослим віком від 60 років;
- хронічно хворим або ослабленим пацієнтам;
- пацієнтам із хронічною дихальною недостатністю;
- пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю, порушеннями функції печінки або із порушеннями функції серця;
- пацієнтам дитячого віку, особливо зі серцево-судинною нестабільністю.

Такі пацієнти високого ризику потребують нижчих доз та постійного моніторингу щодо ранніх ознак порушень життєвих функцій.

Як і у випадку із будь-якою речовиною, що чинить депресивну дію на ЦНС та/або має властивості міорелаксанта, слід проявляти особливу обережність при введенні мідазоламу пацієнтам із тяжкою псевдопаралітичною міастенією.

Переносимість.

Повідомлялося про деяке зниження ефективності при застосуванні мідазоламу як довготривалої седації у ВІТ.

Залежність.

При застосуванні мідазоламу при довготривалій седації у ВІТ слід мати на увазі, що може розвинути фізична залежність від мідазоламу. Ризик виникнення залежності зростає із зростанням дози та тривалості лікування, він також вищий у пацієнтів із зловживанням алкоголем та/або наркотиками в анамнезі.

Синдром відміни.

Під час тривалого лікування мідазоламом у ВІТ може розвинути фізична залежність. Тому раптове припинення лікування супроводжується синдромом відміни. Можуть виникнути такі симптоми: головний біль, м'язовий біль, тривожність, напруга, занепокоєння, сплутаність свідомості, дратівливість, реактивне безсоння, зміни настрою, галюцинації та судоми. Оскільки ризик розвитку синдрому відміни вищий після раптового припинення лікування, дози рекомендується знижувати поступово.

Амнезія.

Мідазолам викликає антероградну амнезію (часто цей ефект дуже бажаний у таких ситуаціях, як до та після хірургічних і діагностичних процедур), тривалість якої безпосередньо пов'язана із введеною дозою. Тривала амнезія може викликати проблеми в амбулаторних пацієнтів, виписки яких запланована після втручання. Після парентерального прийому мідазоламу пацієнтів слід виписувати з лікарні чи кабінету лікаря тільки у супроводі особи, що доглядає за хворим.

Змінене виведення мідазоламу.

Виведення мідазоламу може бути зміненим у пацієнтів, які отримують речовини - інгібітори або індуктори CYP3A4, а також може знадобитися відповідний індивідуальний підбір дози. Виведення мідазоламу може також затримуватися у пацієнтів із порушеннями функції печінки, низьким серцевим викидом і у новонароджених.

Недоношені немовлята та новонароджені.

У зв'язку з підвищеним ризиком апное рекомендується дотримуватися крайньої обережності при проведенні седації недоношених і недоношених та раніше неінтубованих пацієнтів. Необхідно проводити ретельний моніторинг частоти дихання і насичення киснем. У групі новонароджених пацієнтів слід уникати швидких ін'єкцій. У новонароджених знижена та/або незріла функція органів, а також вони вразливі до глибокого та/або тривалого впливу мідазоламу. Серед небажаних явищ повідомлялося про гемодинамічні порушення у пацієнтів дитячого віку зі серцево-судинною нестабільністю; у цій групі пацієнтів слід уникати швидкого внутрішньовенного введення.

Одночасне вживання алкоголю/застосування лікарських засобів, які пригнічують ЦНС.

Слід уникати одночасного прийому мідазоламу з алкоголем або/і лікарських засобів, які пригнічують ЦНС. Такий одночасний прийом має потенційний ризик посилення клінічних ефектів мідазоламу, включаючи сильну седацію або клінічно значуще пригнічення дихання. *Ризик від сумісного застосування опіоїдів.*

Сумісне застосування мідазоламу та опіоїдів може призвести до седації, пригнічення дихання, коми та летального наслідку. Через ці ризики одночасне призначення седативних лікарських засобів, таких як бензодіазепіни, або споріднених препаратів, таких як мідазолам, з опіоїдами можливе лише для пацієнтів, для яких альтернативні варіанти лікування неможливі. При прийнятті рішення про одночасне застосування мідазоламу з опіоїдами слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, а тривалість лікування має бути якомога коротшою.

За пацієнтами слід уважно спостерігати на предмет ознак і симптомів пригнічення дихання та седації. У зв'язку з цим настійно рекомендується інформувати пацієнтів та їхніх опікунів (де це застосовно), щоб вони знали про ці симптоми.

Зловживання алкоголем чи наркотичними засобами.

Застосування мідазоламу, як і інших бензодіазепінів, слід уникати у пацієнтів із зловживанням алкоголем чи наркотичними засобами в анамнезі.

Показання для виписки.

Після прийому мідазоламу пацієнтів слід відпускати з лікарні чи кабінету лікаря тільки за рекомендацією лікуючого лікаря або у супроводі особи, яка доглядає за хворим. Рекомендується, щоб хворого супроводжували при поверненні додому після виписки.

Допоміжні речовини.

Натрій. Даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Мідазолам не слід застосовувати під час вагітності, за виключенням випадків, коли це явно необхідно. Бажано уникати його застосування при кесаревому розтині.

Для оцінювання безпеки мідазоламу під час вагітності даних про нього недостатньо. Дослідження на тваринах не вказують на тератогенний ефект, але спостерігалася фетотоксичність, як і при застосуванні інших бензодіазепінів. Дані про прийом лікарського засобу під час перших двох триместрів вагітності відсутні. Повідомлялося, що введення високих доз мідазоламу в останньому триместрі вагітності, під час пологів або при застосуванні як індуктора анестезії для кесаревого розтину призводить до небажаних явищ у матері або плода (ризик вдихання у матері, порушення серцебиття плода, гіпотонія, слабкий смоктальний рефлекс, гіпотермія і пригнічення дихання у новонародженого). Окрім того, у немовлят, народжених від матерів, які в останньому триместрі вагітності протягом тривалого часу отримували бензодіазепіни, може сформуватися фізична залежність із певним ризиком синдрому абстиненції в постнатальному періоді. Слід враховувати ризик для новонародженого у разі введення мідазоламу з приводу будь-якої операції в найближчому майбутньому.

Годування груддю.

Мідазолам у невеликих кількостях проникає у грудне молоко, тому жінкам не слід годувати груддю протягом 24 годин після введення мідазоламу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Седація, амнезія, порушення концентрації і м'язової функції можуть негативно вплинути на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Перед прийомом мідазоламу пацієнта слід попередити, що не слід сідати за кермо автомобіля або керувати механізмами до повного відновлення свідомості. Лікар повинен вирішити, коли можна відновити цю активність. Після введення мідазоламу пацієнтів не слід виписувати з лікарні раніше ніж через 3 години, а потім виписати, якщо можливо, лише у супроводі відповідальної особи. Рішення про те, коли пацієнти можуть знову зайнятися діяльністю, що вимагає повної психічної готовності, керувати автотранспортом або іншими механізмами, повинно бути індивідуальним. При одночасному застосуванні мідазоламу з іншими лікарськими засобами, які пригнічують ЦНС (наприклад, сильнодіючими анальгетиками), відновлення свідомості може бути тривалим. Пацієнтів слід попередити про необхідність проявляти додаткову обережність як пішохода і не керувати транспортним засобом або іншими механізмами до тих пір, поки наслідки, такі як сонливість, не вщухнуть або до наступного дня після наркозу та операції, залежно від того, що триває довше. Лікар повинен вирішити, коли такі дії, як керування транспортним засобом або керування машиною, можуть бути відновлені. Супроводжуюча особа повинна бути обізнана про те, що антероградна амнезія може зберігатися довше седації, і тому пацієнти можуть не виконувати вказівки, навіть якщо вони, схоже, їх визнають. Якщо тривалість сну після застосування мідазоламу була недостатня або пацієнт буде вживати алкоголь, ймовірність порушення пильності може бути збільшена.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенна седация.

Одне або декілька внутрішньовенних введень протягом одного оперативного втручання. У більшості випадків для титрування дози найбільше підходить лікарська форма із концентрацією 2 мг/мл.

Дорослі.

Слід проводити оцінювання ступеня седатії, необхідного для запланованого втручання. Титрування дози слід проводити залежно від реакції хворого. Бажана кінцева точка титрування залежить від виду втручання. Проявами повної седатії є сонливість, невиразне мовлення, але реакція на команди зберігається.

Рекомендовано вводити 0,4 мл розчину мідазоламу 5 мг/мл (еквівалентно 2 мг мідазоламу) внутрішньовенно протягом 30 секунд. Якщо достатня седатія не настає через 2 хвилини, слід вводити зростаючі дози від 0,1 до 0,2 мл розчину мідазоламу 5 мг/мл (від 0,5 до 1 мг мідазоламу).

Звичайний діапазон доз складає від 2,5 до 7,5 мг сумарної дози (еквівалентно приблизно 0,7 мг/кг маси тіла).

Зазвичай необхідності застосування лікарського засобу у дозі вище 5 мг не виникає.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку більш чутливі до бензодіазепінів. зазвичай у таких пацієнтів необхідності в дозах, більших ніж 3,5 мг, не виникає, і дози лише 1-2 мг (0,2-0,4 мл) можуть виявитися достатніми. Початкова доза не повинна перевищувати 1-1,5 мг (0,2-0,3 мл).

Діти. Застосування внутрішньовенних ін'єкцій мідазоламу як седативного засобу у дітей не вивчалось.

Седатія шляхом тривалої інфузії в інтенсивній терапії.

Для седатії у відділенні інтенсивної терапії дозування значно варіюють, а дозування ін'єкцій мідазоламу слід індивідуалізувати та проводити титрування до досягнення потрібного седативного стану відповідно до клінічної потреби, соматичного стану, віку та лікарського засобу супутньої терапії.

Пацієнти, які отримують ін'єкції мідазоламу для седатії шляхом тривалої інфузії в умовах інтенсивної терапії, повинні отримувати допоміжну вентиляцію легень.

Безпека тривалої інфузії мідазоламу протягом більше чотирнадцяти днів у клінічних випробуваннях не встановлена.

Дорослі та діти.

Навантажувальна доза: Для пацієнтів, які вже перебувають у седативному стані, навантажувальна доза мідазоламу не потрібна. Для індукції седатії рекомендується навантажувальна доза 0,03-0,3 мг/кг, залежно від необхідного рівня седатії. Її слід вводити протягом 5 хвилин.

Підтримуюча доза: Дозування значно варіюється. Рекомендується доза від 0,03 до 0,2 мг/кг за годину, починаючи з нижньої межі діапазону.

Пацієнтам із гіповолемією, звуженням судин та гіпертермією дозу слід зменшити або навіть пропустити навантажувальну дозу.

Комплексна терапія.

Внутрішньовенна болюсна седатія: При забезпеченні аналгезії наркотичним анагетиком першим слід вводити його, дозу мідазоламу слід підбирати з обережністю, а достатніми можуть виявитися низькі дози 1-2 мг (0,2-0,4 мл). Для пацієнтів літнього віку достатніми можуть виявитися дози лише 0,5-1 мг (0,1-0,2 мл).

Седатія шляхом тривалої інфузії в інтенсивній терапії: При забезпеченні аналгезії наркотичними анагетиками швидкість інфузії мідазоламу слід підбирати з обережністю відповідно до потреб пацієнта у седатії.

Внутрішньовенна індукція анестезії.

Одна або декілька болюсних ін'єкцій протягом однієї процедури анестезії.

Дорослі: Титрування дози слід проводити залежно від реакції хворого. Ін'єкцію мідазоламу слід проводити шляхом повільного внутрішньовенного введення до зникнення надбрівного рефлексу, реакції на команди і довільних рухів.

При розрахунку необхідної дози мідазоламу важливо враховувати як проведену премедикацію, так і вік пацієнта. Молодим здоровим пацієнтам без премедикації може знадобитися не менше 0,3 мг/кг маси тіла, тоді як пацієнти з премедикацією опіатами зазвичай потребують лише 0,2 мг/кг маси тіла.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку більш чутливі до бензодіазепінів. Індукція може бути достатньою в дозі 0,1 мг/кг маси тіла у пацієнтів із премедикацією та 0,2 мг/кг маси тіла - у пацієнтів без премедикації.

Пацієнти дитячого віку: Продemonстровано, що ін'єкція мідазоламу є ефективним засобом індукції анестезії у дітей віком від 7 років у дозі 0,15 мг/кг маси тіла.

Внутрішньом'язова премедикація:

Дорослі: Продemonстровано, що однократна внутрішньом'язова ін'єкція в дозі 0,07-0,1 мг/кг маси тіла, введена за 30-60 хвилин до операції, є достатньою у більшості випадків. Звичайна доза становить приблизно 5 мг.

Атропін або гіосцину гідробромід можна вводити супутньо, беручи до уваги, що гіосцину гідробромід підсилює й подовжує седативний та амнестичний ефекти мідазоламу. Ін'єкцію мідазоламу можна поєднувати з атропіном або гіосцину гідробромідом в тому ж шприці для введення у вигляді однократної внутрішньом'язової ін'єкції.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку більш чутливі до бензодіазепінів, тому таким пацієнтам нижча доза 2,5 мг може бути достатньою.

Діти.

Застосування внутрішньом'язових ін'єкцій мідазоламу як засобу премедикації у дітей не вивчалось.

Застосування в особливих групах населення.

Порушення функції нирок.

Повідомлялося, що у пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) фармакокінетика незв'язаного мідазоламу після однократного в/в введення аналогічна фармакокінетиці у здорових добровольців. Однак після тривалої інфузії пацієнтам у ВІТ—середня тривалість седативного ефекту в групі хворих із нирковою недостатністю значно збільшувалась, ймовірно, за рахунок накопичення α -гідроксимідазоламу глюкуроніду. Відсутні конкретні дані щодо пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв), які отримували мідазолам для індукції анестезії.

Порушення функції печінки.

Порушення функції печінки знижує кліренс в/в мідазоламу із подальшим збільшенням термінального періоду напіввиведення. Тому клінічні ефекти можуть бути більш сильними і тривалими. Необхідну дозу мідазоламу можна зменшити, а також необхідно встановити належний контроль за життєво важливими показниками.

Спосіб застосування.

Внутрішньовенна ін'єкція або внутрішньовенна інфузія.

Для введення ін'єкції мідазоламу пацієнт повинен перебувати в положенні лежачи на спині і залишатися в ньому протягом всієї процедури. Завжди повинні бути доступними засоби реанімації, а також має бути присутня особа, яка пройшла повну підготовку з використання такого обладнання. Рекомендується, щоб пацієнти залишалися під наглядом лікаря не менше 1 години з моменту ін'єкції. Їх завжди повинен супроводжувати дорослий відповідальний дорослий.

Пацієнтів, які отримали тільки ін'єкцію мідазоламу для в/в седації перед малими операціями, слід попередити про те, що протягом 12 годин вони не повинні керувати транспортними засобами та механізмами. При одночасному застосуванні мідазоламу з

іншими лікарськими засобами, що чинять депресивну дію на ЦНС (наприклад, сильнодіючими анальгетиками) відновлення свідомості може бути тривалим. Тому перед тим, як відпустити пацієнтів додому, слід провести ретельне обстеження або відновити нормальну діяльність.

Діти.

Застосування лікарського засобу дітям детально описане в розділі «Спосіб застосування та дози». Дітям віком до 6 місяців лікарський засіб для седації застосовувати не рекомендується, оскільки ця вікова група пацієнтів надзвичайно чутлива до гіповентиляції та порушення прохідності дихальних шляхів.

Передозування.

Симптоми. Як і інші бензодіазепіни, мідазолам нерідко викликає сонливість, атаксію, дизартрію і ністагм. Передозування лікарського засобу рідко є небезпечним для життя за умови, якщо мідазолам застосовують як монотерапію, але воно може призвести до арефлексії, апное, гіпотензії, пригнічення кардіореспіраторної системи, у рідкісних випадках - до коми. Кома, якщо вона виникає, зазвичай триває кілька годин, але вона може бути більш тривалою і циклічною, особливо у пацієнтів літнього віку. Депресивний вплив бензодіазепінів на дихання сильніший у пацієнтів із захворюваннями дихальної системи. Бензодіазепіни підсилюють дію інших депресантів ЦНС, в тому числі алкоголю. **Лікування.** Необхідно слідкувати за життєво важливими показниками пацієнта і вжити підтримуючих заходів за клінічними показаннями відповідно до стану пацієнта. Зокрема пацієнти можуть потребувати симптоматичного лікування кардіореспіраторних ефектів або ефектів з боку ЦНС. При пероральному прийомі слід запобігти подальшому всмоктуванню за допомогою відповідного методу, наприклад лікування активованим вугіллем протягом 1-2 годин. При застосуванні активованого вугілля обов'язковою умовою є захист дихальних шляхів пацієнтів із сонливістю. При змішаному прийомі внутрішньо можна розглядати промивання шлунка, проте не в якості регулярного заходу. При тяжкому пригніченні ЦНС розглянути можливість застосування флумазенілу, антагоніста бензодіазепінів. Його слід вводити тільки в умовах суворого контролю. Він має короткий період напіввиведення (приблизно 1 годину), тому пацієнти, яким вводять флумазеніл, потребуватимуть спостереження після закінчення його дії. Флумазеніл слід застосовувати дуже обережно при прийомі лікарських засобів, що знижують поріг судомної готовності (наприклад, трициклічних антидепресантів). Для отримання додаткової інформації щодо правильного застосування цього лікарського засобу дивись інструкцію для медичного застосування флумазенілу.

Побічні реакції.

При парентеральному введенні мідазоламу можливе виникнення нижчезазначених побічних реакцій.

Частота виникнення небажаних ефектів визначається таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); дуже рідкісні ($\leq 1/10000$); частота невідома (на основі доступних даних неможливо визначити частоту виникнення).

Клас системи органів	Частота побічних реакцій	Побічні реакції
З боку імунної системи	Частота невідома	Підвищена чутливість, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк
З боку психіки	Частота невідома	Ейфорія, бурхливість, галюцинації, тривале виведення з наркозу, сновидіння під час наркозу, парестезії, конфузійний стан, дезорієнтація, дисфорія, зміни лібідо.

		Парадоксальні реакції, такі як неспокій, збудження*, дратівливість, мимовільні рухи (включаючи тонічні/клонічні рухи та тремтіння м'язів), гіперактивність, нервозність, ворожість*, гнів, реакція люті*, агресивність*, тривожність, жахливі сновидіння, ненормальні сни, галюцинації, психози. Залежність: застосування мідазоламу, навіть у терапевтичних дозах, може призвести до розвитку фізичної залежності. Після тривалого внутрішньовенного введення припинення застосування лікарського засобу, особливо раптове, може супроводжуватися симптомами відміни, включаючи судоми. Були випадки зловживань.
З боку нервової системи	Частота невідома	Седація (тривала і післяопераційна), зниження концентрації уваги, сонливість, головний біль, запаморочення, атаксія, антероградна амнезія**, тривалість якої безпосередньо пов'язана із введеною дозою, сплутаність свідомості, втома, головний біль, атаксія, сновидіння під час сну, порушення сну, безсоння, атетоїдні рухи. Повідомлялося про локальні судоми у недоношених дітей і новонароджених. Мимовільні рухи (у т.ч. тоніко-клонічні рухи і м'язовий тремор)*, психомоторна гіперактивність* Епілептичні напади, пов'язані з відміною лікарського засобу.
З боку серцево-судинної системи	Частота невідома	Зупинка серця, брадикардія, серцево-судинні порушення, гіпотензія, розширення судин, бігемінія, передчасні скорочення шлуночків, тахікардія, вузловий ритм, серцево-судинний колапс та вазовагальний епізод. Загроза для життя: інциденти частіше трапляються у дорослих старше 60 років та тих, у кого наявна респіраторна недостатність або порушена серцева функція, особливо, коли ін'єкцію вводять занадто швидко або при введенні високої дози. Синдром Куніса****
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Частота невідома	Пригнічення дихання, апное, зупинка дихання, задишка, ларингоспазм, гикавка, бронхоспазм, гіпервентиляція, хрипи, неглибоке дихання, обструкція дихальних шляхів, тахіпонея. Такі небезпечні для життя випадки частіше трапляються у дорослих старше 60 років та тих, у кого наявна респіраторна недостатність або порушена серцева функція, особливо, коли ін'єкцію вводять занадто швидко або при введенні високої дози.
З боку шлунково-кишкового тракту	Частота невідома	Нудота, блювання, запор, сухість у роті, гикавка, кислотний смак, відрижка, надмірне слиновиділення.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Частота невідома	Висипання, кропив'янка, свербіж, шкірні реакції
Загальні розлади та реакції у місці введення	Частота невідома	Почервоніння шкіри в місці введення, біль у місці введення, тромбофлебіт, тромбоз, набряк або відчуття печіння, тепла чи холоду в місці введення
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Частота невідома	Падіння, переломи***

*Такі парадоксальні побічні реакції відзначалися зокрема у дітей і людей літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).

**Антероградна амнезія може все ще бути наявна у кінці процедури, а в окремих випадках, повідомлялося про тривалу амнезію (див. розділ «Особливості застосування»).

***У хворих, які приймають супутні седативні лікарські засоби (у т.ч. алкогольні напої), та у людей літнього віку ризик падінь і переломів підвищується.

****особливо після парентерального введення.

Залежність.

Застосування мідазоламу навіть у терапевтичних дозах може призвести до розвитку фізичної залежності. Після тривалого в/в введення відміна лікарського засобу, особливо раптова, може супроводжуватися синдромом відміни, в т.ч. із судомами (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про випадки зловживання.

Мали місце тяжкі небажані явища з боку серця та дихальних органів. Небезпечні для життя випадки скоріше за все трапляються у дорослих, віком від 60 років та у тих, хто має дихальну недостатність чи порушення функції серця в анамнезі, особливо коли ін'єкцію виконують занадто швидко або вводять високу дозу лікарського засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 4 роки.

Розведений розчин можна зберігати протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. Не заморозувати.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 3 мл або по 10 мл розчину в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВЕМ Ілач Сан. Ве Тік. А.С.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Черкезкой Органайз Санай Бьолгезі Карагач Махалесі Фатіх Бульварі № 38 Капаклі, Текірдак, Туреччина.