

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КВІМІЛОН, розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл (Мідазолам)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання:

Показаний як седативний препарат, що діє за короткий час:

Дорослим:

- з метою седації зі збереженням свідомості перед або під час проведення діагностичних або терапевтичних процедур у комбінації з місцевою анестезією або без неї;
- з метою анестезії:
 - для премедикації перед введенням наркозу;
 - введення в анестезію;
 - як седативний компонент при введенні комбінованої анестезії;
- для седації у відділеннях інтенсивної терапії.

Дітям:

- з метою седації зі збереженням свідомості перед або під час проведення діагностичних або терапевтичних процедур у комбінації з місцевою анестезією або без неї;
- з метою анестезії:
 - для премедикації перед введенням наркозу;
- для седації у відділеннях інтенсивної терапії.

Седация та анальгезія при проведенні малих хірургічних або діагностичних процедур включає в себе використання гіпнотичних і/або знеболюючих препаратів для виконання маніпуляцій з постійним моніторингом стану пацієнта з метою попередження можливих побічних явищ та повинна проводитися тільки кваліфікованим анестезіологом. Седация використовується для зменшення відчуття страху і занепокоєння, індукції в сон або дрімоти і забезпечення комфорту за допомогою лікарських засобів під час проведення діагностичних, малих хірургічних або терапевтичних процедур [1].

Практично всі пацієнти у відділенні реанімації та інтенсивної терапії потребують проведення адекватної седації в силу різних причин, серед яких необхідність виконання інвазивних процедур, порушення циркадних ритмів сну і неспання, тяжкість загального стану, необхідність респіраторної підтримки. Адекватна седация перешкоджає розвитку стресової реакції, занепокоєння, забезпечує комфорт і підвищує переносимість інтубації трахеї і штучної вентиляції легень, а також полегшує процедури догляду [2].

За даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2018 році в медичних закладах України було проведено загальних анестезій при проведенні операцій 1141823, у тому числі дітям віком 0-17 років – 166 382. Було проведено 1641822 ендоскопічних досліджень [3].

1. Рациональная фармакоанестезиология: Рук. Для практикующих врачей / Под общ. Ред. А. А. Бунятына, В. М. Мизикова. — М.: «Литера», 2006. — 800 с.
2. Сумин С. А., Руденко М. В., Бородин И. М. Анестезиология и реаниматология: Учебное пособие в 2 томах. Т.І. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. — 928 с.
3. Обзор зарубежных руководств по седации и обезболиванию у взрослых пациентов. О.А. Лоскутов, д. мед. Н., профессор, Д.В. Шабанов, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев. <http://health-ua.com/article/35654-obzor-zarubezhnyh-rukovodstv-po-sedacii-i-obezbolivaniyu-u-vzroslyh-pacicie>

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Основне клінічне застосування мідазоламу – седация перед діагностичними або лікувальними процедурами, а також під час їх проведення. Мідазолам використовують для премедикації, індукції і в якості седативного компонента при комбінованій анестезії.

Мідазолам використовується для седації у умовах інтенсивної терапії, перед ендоскопічними дослідженнями (фіброгастроуденоскопія, колоноскопія, бронхоскопія), в стоматологічній практиці для купірування психомоторного збудження.

Cole та автори порівняли ефективність і безпеку застосування діазепаму і мідазоламу у пацієнтів перед ендоскопічними втручаннями. Мідазолам діяв швидше і сильніше, ніж діазепам – седация наступала в середньому через 2,5 хвилини після введення, також зазначалося більш швидке припинення ефекту.

Chan та співавтори повідомили, що група етомідату мала менший середній час для початку дії порівняно з групою мідазоламу [4].

Gregory та співавтори показали, що група етомідату мала менший час седації порівняно з групою мідазоламу. Вони також повідомили про скорочення часу відновлення у групі етомідату порівняно з групою мідазоламу [5].

У дослідженні Coughlin та автори за оцінкою ефективності і безпеки призначаються внутрішньовенно мідазоламу і діазепаму в щелепно-лицевої хірургії тривалість седації достовірно не розрізнялася, проте спостерігалися клінічно значущі відмінності за частотою болі в області ін'єкції (32% в групі діазепаму проти 6% в групі мідазоламу). Виразність амнезії була більшою в групі мідазоламу.

Мідазолам ефективно усуває ажитацію. У порівняльному дослідженні Wyant та автори показали, що мідазолам в дозі 5 мг внутрішньом'язово перевершував по купіруючому ажитацію ефекту галоперидол і був еквівалентний 250 мг амілата натрію. Барбітурати викликають пригнічення дихання і артеріальна гіпотензія, за цими параметрами мідазолам перевершує амілат.

Для процедурної седації у дорослих премедикація або мідазоламом 0,05 мг/кг, або галоперидолом 5 мг внутрішньовенно значно зменшує викликане кетаміном хвилювання під час відновлення, водночас затримуючи відновлення [6].

Мідазолам може призначатися внутрішньовенно, внутрішньом'язово, всередину, ректально і інтраназально, що полегшує його використання в педіатричній практиці, в інтенсивній терапії. Дозування і способи введення мідазоламу підбираються індивідуально до досягнення потрібної виразності ефекту, відповідного клінічної потреби, фізичному стану і віку хворого, а також супутньої медикаментозної терапії.

Застосування мідазоламу в практиці анестезіологів-реаніматологів дозволяє забезпечити головні принципи сучасної анестезіології – безпека і адекватність анестезії. А унікальна структура мідазоламу обумовлює його вигідні, з точки зору клініциста, відмінності від інших бензодіазепінів [7]:

- високу афінність з бензодіазепіновими рецепторами;
- водорастворимість солей, що дозволяє готувати стабільні очищені водні розчини, введення яких добре переноситься хворим;
- швидкий початок і коротку тривалість дії за рахунок швидкого метаболізму.

Результати досліджень показали, що пацієнти в групі мідазолам-дроперидол потребували меншої кількості додаткових доз або альтернативних препаратів для досягнення адекватної седації [8].

4. Чан ККЛ, Хо ХФ. Етомідат і мідазолам для процедурної седації у відділенні невідкладної допомоги лікарні королеви Єлизавети: рандомізоване контрольоване дослідження. *Гонконгський журнал невідкладної медицини*. 2008 рік; 15 (2): 75-87.
5. Хант Г.С., Спенсер М.Т., Хейс Д.П. Етомідат і мідазолам для процедурної седації: проспективне, рандомізоване дослідження. *Американський журнал невідкладної медицини*. 2005 рік; 23 (3): 299-303.

6. [Akhlaghi N.](#), [Payandemehr P.](#), [Yaseri M.](#), [Akhlaghi A.](#), [Abdolrazaghnejad A.](#) Premedication With Midazolam or Haloperidol to Prevent Recovery Agitation in Adults Undergoing Procedural Sedation With Ketamine: A Randomized Double-Blind Clinical Trial 2019 May;73(5):462-469.
7. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS et al. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology. 1984 Jul; 61 (1): 27–35.
8. Taylor D. Yap C., Knott J., Taylor S. Midazolam-Droperidol, Droperidol, or Olanzapine for Acute Agitation: A Randomized Clinical Trial 2017 Mar;69(3):318-326.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Інформація відстня.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик | Що відомо | Запобіжні заходи |
|------------------------------------|--|--|
| Пригнічення дихання. | При застосуванні мідазолamu спостерігалися серйозні побічні явища з боку дихальної системи: пригнічення дихання, апное, зупинка дихання, диспное, ларингоспазм. | Мідазолam 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. |
| Антероградна амнезія. | Після внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення трапляється короткотривала антероградна амнезія (пацієнт не пам'ятає подій, що сталися в період найбільш інтенсивної дії активної речовини). Мідазолam викликає антероградну амнезію (часто цей ефект дуже бажаний у таких ситуаціях, як до так і 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 мідазолamu пацієнтів слід виписувати з лікарні чи кабінету лікаря тільки у супроводі особи, що доглядає за хворим. |
| Психічні та парадоксальні реакції. | При застосуванні мідазолamu зафіксовано парадоксальні реакції, такі як збудження, дратівливість, мимовільні рухи (включаючи тонічні/клонічні судоми і м'язовий тремор), ворожість, напади люті, агресивність, тривога кошмари, | При виникненні таких реакцій слід розглянути питання про припинення застосування мідазолamu. Рекомендується супроводжувати пацієнта після виписки під час |

| | | |
|--|---|---|
| | галюцинації, психоз та інші. Такі реакції можуть виникати при застосованні високих доз і/або при швидкому введенні препарату. Такі реакції більш поширені у дітей і літніх пацієнтів. | повернення додому. |
| Порушення здатності керувати автотранспортними засобами чи 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. | Рекомендується супроводжувати пацієнта після виписки під час повернення додому. Якщо тривалість сну після застосування мідазоламу була недостатня або пацієнт буде вживати алкоголь, ймовірність порушення пильності може бути збільшена. |
| Толерантність до дії препарату та лікарська 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. Тривала седація може призвести до розвитку толерантності, що може вимагати збільшення дози. | Після прийому препарату необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта. |
| Синдром відміни/безсоння | Під час тривалого лікування мідазоламом у ВІТ може розвинути фізична залежність. Тому раптове припинення лікування супроводжується синдромом відміни. Можуть виникнути такі симптоми: головний біль, діарея, м'язовий біль, тривожність, напруга, занепокоєння, сплутаність свідомості, дратівливість, реактивне безсоння, зміни настрою, галюцинації та судоми. У важких випадках можуть виникати такі симптоми: деперсоналізація, оніміння та поколювання кінцівок, підвищена чутливість до світла, шуму та фізичного контакту. | Оскільки ризик розвитку синдрому відміни вищий після раптового припинення лікування, дози рекомендується знижувати поступово. |

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

| Ризик | Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком) |
|-------------|---|
| Зловживання | Повідомлялося про випадки зловживання. |

| | |
|---|---|
| препаратом. | |
| Падіння та переломи (переважно у літніх людей). | Після прийому мідазоламу пацієнтів слід відпускати з лікарні чи кабінету лікаря тільки за рекомендацією лікуючого лікаря або у супроводі особи, яка доглядає за хворим. |
| Взаємодія з алкоголем та з лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС | Алкоголь може помітно посилювати седативний ефект мідазоламу, тому заборонено вживання алкоголю під час застосування лікарського. Одночасне введення мідазоламу разом з іншими седативними/снودійними засобами та депресантами ЦНС, включаючи алкоголь, імовірно, призводить до посилення седації та пригнічення дихання. |
| Взаємодія з помірними та сильними інгібіторами та індукторами CYP3A4. | Мідазолам метаболізується за допомогою цитохрому P ₄₅₀ . 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. |
| Застосування поза зареєстрованих педіатричних показань. | Препарат необхідно застосовувати строго за зареєстрованими показаннями. |

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

| Ризик | Що відомо |
|-------|-----------|
| - | - |

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

| Версія | Дата | Проблема безпеки | Коментар |
|--------|------------|------------------|---|
| 0.1 | 29.09.2023 | - | Перший ПУР, змін не було. |
| 0.2 | 29.04.2024 | - | ПУР оновленго відповідно до оновленого проекту інструкції для медичного застосування. |