

## **დორმიკუმი®**

მიდაზოლამი

---

### **ამპულები ინტრავენური, ინტრამუსკულარული და რექტალური გამოყენებისთვის შემადგენლობა**

*აქტიური ნივთიერება:* მიდაზოლამი

*შემავსებლები:* 5 მგ ნატრიუმის ქლორიდი 1 მლ ხსნარზე (5მგ / 1მლ; 15 მგ / 3 მლ; 50 მგ / 10 მლ); 9 მგ ნატრიუმის ქლორიდი 1 მლ ხსნარზე (5მგ / 5 მლ); საინექციო წყალი.

### **ფარმაცევტული ფორმა და აქტიური ნივთიერების რაოდენობა ერთეულ დოზაზე გაანგარიშებით**

1 მლ ამპულა შეიცავს 5 მგ მიდაზოლამს, 3 მლ ამპულა შეიცავს 15 მგ მიდაზოლამს, 5 მლ ამპულა შეიცავს 5 მგ მიდაზოლამს და 10 მლ ამპულა შეიცავს 50 მგ მიდაზოლამს, რომელიც გამჭვირვალე და სტერილური საინექციო ხსნარია (არ შეიცავს ორგანულ გამხსნელებს და მზადაა გამოყენებისთვის) ინტრავენური, ინტრამუსკულარული და რექტალური მიღებისთვის.

### **ჩვენებები და გამოყენება**

*მოზრდილები*

ცნობიერების დათრგუნვა დიაგნოსტიკური ან ქირურგიული ჩარევის წინ ლოკალური ანესთეზიით ან მის გარეშე (ინტრავენური შეყვანა).

პრემედიკაცია ანესთეზიამდე (ინტრამუსკულარული შეყვანა).

ანესთეზიის გამოწვევა და შენარჩუნება, როგორც სანარკოზო საშუალება ინჰალაციური ანესთეზიის დროს ან როგორც დაბალანსებული ანესთეზიის სედაციური კომპონენტი, მათ შორის ინტრავენური ზოგადი ანესთეზია (ინტრავენური ინექცია, ინტრავენური ინფუზია).

ხანგრძლივი სედაცია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (ი.ვ. მიღება ბოლუს ინექციით ან მუდმივი ინფუზიით).

*ბავშვები*

ცნობიერების დათრგუნვა დიაგნოსტიკური ან ქირურგიული ჩარევის წინ ლოკალური ანესთეზიით ან მის გარეშე (ი.ვ. ი.მ. ან რექტალური მიღება).

პრემედიკაცია ანესთეზიამდე (ი.მ. ან ძირითადად რექტალური მიღება).

ატარალგეზია ბავშვებში კეტამინთან კომბინაციაში (ინტრამუსკულარული მიღება).

ხანგრძლივი სედაცია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (ი.ვ. მიღება ბოლუს ინექციით ან მუდმივი ინფუზიით).

(სხვადასხვა ასაკობრივი ჯგუფის დოზირების რეკომენდაციებისთვის იხ. თავი პოზოლოგია და გამოყენების წესი)

**პოზოლოგია და გამოყენების წესი**

**სტანდარტული დოზირება**

მიდაზოლამი არის მძლავრი სედაციური მოქმედების წამალი, საჭიროა მისი ნელი შეყვანა და ინდივიდუალური დოზირება.

საჭიროა დოზის მორგება თითოეულ შემთხვევაზე. აუცილებელი რეკომენდაციაა დოზის ტიტრაცია, რადგან მოხდეს სედაციის სასურველი ხარისხის გამოწვევა კლინიკური საჭიროებების, ფიზიკური სტატუსის, ასაკის სხვა მედიკამენტებთან კომბინაციების გათვალისწინებით.

60 წელზე მეტი ასაკის, კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი, ან მაღალი რისკის ჯგუფის, და პედიატრიულ პაციენტებში საჭიროა დოზის ფრთხილი განსაზღვრა თითოეული პაციენტის ინდივიდუალური მახასიათებლების მიხედვით. ინტრავენური შეყვანა ხდება ნელა (დაახ. 2,5 მგ 10 წამში ანესთეზიის გამოსაწვევად ან 1 მგ 30 წამში ცნობიერების დასათრგუნად). მოქმედება ინეციის დაწყებიდან დაახ. 2 წთ-ში იწყება. ეფექტურობა პიკს დაახ. 5–10 წუთის შემდეგ აღწევს.

სტანდარტული დოზირება მოცემულია ცხრილში (იხ. ქვემოთ). დამატებით დეტალები მოცემულია მომდევნო ცხრილში.

**ცხრილი 1. სტანდარტული დოზირება** (ს.წ. სხეულის წონა, ი.მ. ინტრამუსკულარული, ი.ვ. ინტავენური).

| ჩვენება               | მოზედილები <60 წელზე   | მოზრდილები ≥60 წელზე/კრიტიკული მდგომარეობაში ან მაღალი რისკის პაციენტები    | ბავშვები და მოზარდები   |
|-----------------------|--|---|---|
| ცნობიერების დათრგუნვა | ი.ვ. საწყისი დოზა: 2–2.5 მგ ტიტაციის დოზა: 1 მგ საბოლოო დოზა: 3.5–7.5 მგ | ი.ვ. საწყისი დოზა: 0,5–2.5 მგ ტიტაციის დოზა: 0,5–1 მგ საბოლოო დოზა: ≤3.5 მგ | ი.ვ. 6 თვე – 5 წელი: საწყისი დოზა: 0.05–0.1 მგ/კგ ს.წ. საბოლოო დოზა: ≤6 მგ ი.ვ. 6–12 წელი: საწყისი დოზა: 0.025–0.05 მგ/კგ ს.წ. საბოლოო დოზა: ≤10 მგ ი.ვ. 13–16 წელი: როგორც მოზრდილებში რეტალური მიღება >6 თვე: 0.3–0.5 მგ/კგ ს.წ. ი.მ. 1–15 წელი: 0.05–0.15 მგ/კგ ს.წ. |

| ჩვენება                                       | მოზედილები <60 წელზე  | მოზრდილები ≥60 წელზე/კრიტიკული მდგომარეობაში ან მაღალი რისკის პაციენტები                            | ბავშვები და მოზარდები   |
|---|---|---|---|
| პრემედიკაცია ანესთეზიამდე                     | ი.ვ.<br>1–2 მგ, განმეორებით<br>ი.მ.<br>0.07–0.1 მგ/კგ/სწ  | ი.ვ.<br>საწყისი დოზა: 0.5 მგ<br>ნელი დოზის მატება<br>საჭიროებისამებრ<br>ი.მ.<br>0.025–0.05 მგ/კგ/სწ | რექტალური მიღება >6 თვე:<br>0.3–0.5 მგ/კგ/სწ<br>ი.მ. 1–15 წელი:<br>0.08–0.2 მგ/კგ/სწ  |
| ანესთეზია                                     | ი.ვ.<br>0.2 მგ/კგ/სწ<br>(0.2–0.35 მგ/კგ/სწ<br>პრემედიკაციის გარეშე)   | ი.ვ.<br>0.05–0.15 მგ/კგ/სწ<br>(0.2 მგ/კგ/სწ<br>პრემედიკაციის<br>გარეშე)                             | ბავშვებში ნაჩვენებია არ არის  |
| კომბინირებული ანესთეზიის სედაციური კომპონენტი | ი.ვ.<br>დაყოფილი დოზები<br>0.03–0.1 მგ/კგ/სწ ან<br>მუდმივი გადასხმა<br>0.03–0.1 მგ/კგ/სწ/სთ                   | ი.ვ. <60 წელითვის რეკომენდებულ დოზაზე დაბალი დოზა   | ბავშვებში ნაჩვენებია არ არის  |
| სედაცია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში     | ი.ვ.<br>საწყისი დოზა: 0.03–0.3 მგ/კგ/სწ იზრდება 1–2.5 მგ ნაბიჯებით შემანარჩუნებელი დოზა: 0.03–0.2 მგ/კგ/სწ/სთ |   | ი.ვ. გესტაციური ასაკი <32 კვირა:<br>0.03 მგ/კგ/სწ/სთ<br>ი.ვ. გესტაციური ასაკი >32 ნთვერზე ნაკლები კვირა:<br>0.06 მგ/კგ/სწ/სთ<br>ი.ვ. ასაკი >6 თვე:<br>საწყისი დოზა: 0.05–0.2 მგ/კგ/სწ<br>შემანარჩუნებელი დოზა:<br>0.06–0.12 მგ/კგ/სწ/სთ |

### ცნობიერების დათრგუნვა

ცნობიერების დათრგუნვის მიზნით დიაგნოსტიკური ან ქირურგიული პროცედურის წინ დორმუმი დანიშნვა ხდება ინტრავენურად. აუცილებელია მოხდეს დოზის ინდივიდუალური გამოთვლა და ტიტრაცია; წამლის მიცემა არ უნდა მოხდეს სწრაფი ან ერთჯერადი ბოლუს ინექციით. სედაციური მოქმედების დაწყების დრო განსხვავდება პაციენტებს შორის და დამოკიდებულია პაციენტის ფიზიკურ სტატუსზე და მდგომარეობაზე, რომლებშიც მისი გამოყენება ხდება (მაგ: მიღების სიხშირე, დოზის რაოდენობა). საჭიროების შემთხვევაში, შესაძლებელია დამატებითი დოზების მიცემა ინდივიდუალური მოთხოვნილებების მიხედვით.

განსაკუთრებული ყურადღების მიქცევაა საჭირო რესპირატორული დარღვევების მქონე პაციენტებში ცნობიერების დათრგუნვის დროს: იხ. თავი *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*.

### მოზრდილები

აუცილებელია დორმიკუმის ინტრავენური შეყვანა მოხდეს ნელა – დაახ. 1 მგ 30 წამში.

60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებში, საწყისი დოზა არის 2–2,5 მგ; რომლის მიღებაც ხდება პროცედურის დაწყებამდე 5–10 წუთით ადრე. საჭიროების შემთხვევაში დამატებით შეიძლება 1 მგ დოზების მიცემა. ჩვეულებრივ, საშუალო საბოლოო დოზა შეადგენს 3,5–7,5 მგ-ს. როგორც წესი 3,0 მგ-ზე მეტი საბოლოო დოზის გამოყენება საჭირო არ არის.

60 წელზე მეტი ასაკის მოზრდილებში, კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფ ან მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში საწყისი დოზა მცირდება 0,5–1,0 მგ-მდე და შეყვანა ხდება პროცედურის დაწყებამდე 5–10 წუთით ადრე. რამდენადაც ამ პაციენტებში მაქსიმალური ეფექტის მიღწევა შედარებით ნელია, დორმიკუმის დამატებითი დოზების მიცემისას საჭიროა მოხდეს ძალიან ნელი და ფრთხილი ტიტრაცია.

როგორც წესი, 3,5 მგ-ზე მაღალი დოზა საჭირო არ არის.

### *ბავშვები*

#### *ინტრავენური გამოყენება*

დორმიკუმის დანიშვნა ხდება ნელი ტიტრაციით სასურველი კლინიკური ეფექტის მიღებამდე. დორმიკუმის საწყისი დოზის შეყვანა ხდება 2–3 წუთის განმავლობაში. შემდეგ რეკომენდებულია 2–5 წუთით მოცდა, რომ ყურადღებით მოხდეს სედაციური ეფექტის შეფასება ახალი დოზის შეყვანამდე. დამატებითი სედაციის საჭიროების შემთხვევაში, ტიტრაცია ხდება მცირე მზარდი დოზებით სედაციის სასურველი დონის მიღწევამდე. გარკვეულ მდგომარეობებში ჩვილებს და 5 წლამდე ასაკის ბავშვებს მნიშვნელოვნად მაღალი დოზები სჭირდებათ უფროსი ასაკის ბავშვებთან და მოზარდებთან შედარებით.

- *6 თვემდე ასაკის ჩვილები:* 6 თვემდე ასაკის ჩვილებში ზედა რესპირატორული ტრაქტის ობსტრუქციის და ჰიპოვენტილაციის რისკი განსაკუთრებით მაღალია. ამის გამო, 6 თვემდე ასაკის ბავშვებში ცნობიერების დათრგუნვის მიზნით დორმიკუმის გამოყენება რეკომენდებული არ არის, გამონაკლისია შემთხვევები როცა სარგებლიანობა აჭარბებს რისკს. ასეთ სიტუაციებში, სასურველი კლინიკური ეფექტის მიღწევამდე უმნიშვნელოვანესია ტიტრაცია მოხდეს მცირე მზარდი დოზებით მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ.
- *6 თვიდან 5 წლამდე ასაკის ბავშვები:* სასურველი ეფექტის მისაღწევად შეიძლება საჭირო გახდეს საწყისი დოზა: 0,05–0,1 მგ/კგ. საბოლოო დოზა 0,6 მგ/კგ-მდე; თუმცა, საბოლოო დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 6 მგ-ს. უფრო მაღალი დოზების გამოყენებისას შესაძლოა გამოვლინდეს გახანგრძლივებული სედაცია და მოიმატოს ჰიპოვენტილაციის რისკმა. (იხ. თავი *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).
- *6–12 წლის ასაკის ბავშვები:* შესაძლებელია საჭირო გახდეს საწყისი დოზა: 0,025–0,05 მგ/კგ. საბოლოო დოზა 0,4 მგ/კგმზე (მაქსიმუმ 10 მგ-მდე). უფრო მაღალი დოზების გამოყენებისას შესაძლოა გამოვლინდეს გახანგრძლივებული სედაცია

და მოიმატოს ჰიპოვენტილაციის რისკმა (იხ. თავი განსაკუთრებული გართხილებები და სიფრთხილის ზომები)

- 13–16 წლის მოზარდები: დოზირება მოზრდილების იდენტურია.

*რექტალური გამოყენება (6 თვეზე მეტი ასაკის ბავშვები)*

დორმიკუმის საბოლოო დოზა 0,3–0,5 მგ/კგ–ის შორის საზღვრებშია.

საბოლოო დოზის მიცემა ხდება ერთ მიღებაზე; საჭიროა თავის შეკავება განმეორებითი რექტალური შეყვანისგან. 6 თვემდე ასაკის ბავშვებში გამოყენება რეკომენდებული არ არის, რადგან ამ ჯგუფის პაციენტებისთვის მონაცემები მწირია.

დორმიკუმის რექტალური მიღება: იხ. თავები *ფარმაცევტული მახასიათებლები* და *მოზარდებისთან და მოპრობისთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები*

*ინტრამუსკულარული გამოყენება (1–15 წლის ასაკის ბავშვები)*

როკემნდებული დოზა 0,05–0,15 მგ/კგ–ია. მიღება ხდება პროცედურის დაწყებამდე 5–10 წთით ადრე. როგორც წესი, 10,0 მგ საბოლოო დოზაზე მეტის გამოყენება საჭირო არ არის. მიღების ამ გზის გამოყენება ხდება მხოლოდ გამოწვევის შემთხვევებში. უმჯობესია რექტალური მიღება რადგან ინტრამუსკულარული მიღება შესაძლებელია მტკივნეული იყოს.

1 მგ/მლ–ზე მეტი კონცენტრაციის მიდაზოლამის ხსნარის გამოყენება 15 კგ–ზე ნაკლები წონის ბავშვებში რეკომენდებული არ არის. საჭიროა უფრო მაღალი კონცენტრაციების განზავება 1 მგ/მლ–მდე.

### **პრემედიკაცია ანესთეზიამდე**

დორმიკუმით პრემედიკაცია პროცედურის წინ იწვევს სედაციას (კონფუზიით და შფოთვის მოხსნით) და ამცირებს პრეოპერაციულ მეხსიერებას. დორმიკუმის დანიშვნა ასევე შესაძლებელია ანტიქოლინეგულ პრეპარატებთან კომბინაციაში. ამ ჩვენებით, დორმიკუმის დანიშვნა ხდება ინტრავენურად ან ინტრამუსკულარულად (კუნთში ხრმა ინექციით ანესთეზიამდე 20–60 წუთით ადრე) ან რექტალურად, უპირატესად ბავშვებში (იხ. ქვემოთ). შეყვანის შემდეგ საჭიროა პაციენტის მკაცრი კონტროლი, რადგან პასუხი ინდივიდებს შორის განსხვავდება და შესაძლებელია გამოვლინეს დოზის გადაჭარბების სიმპტომები.

### *მოზრდილები*

პრეოპერაციული სედაციისთვის და პრეოპერაციულ მოვლენებზე მეხსიერების დათრგუნვის მიზნით, ASA I/II–სთვის რეკომენდებული დოზა 60 წელზე ნაკლები ასაკის მოზრდილი პაციენტებისთვის შეადგენს 1–2 მგ–ს ინტრავენურად (საჭიროების შემთხვევაში განმეორებით) ან 0,07–0,1 მგ/კგ ინტრამუსკულარულად.

60 წელზე მეტი ასაკის, კრიტიკულ მდგომარეობებში მყოფი ან მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში დორმიკუმის გამოყენებისას საჭიროა დოზის შემცირება და ინდივიდუალური კორექცია. რეკომენდებული საწყისი ინტრავენური დოზა შეადგენს 0,5 მგ–ს, რომელიც მოთხოვნილების მიხედვით იზრდება დოზის ნელი

ტიტრაციით. ამის შემდეგ საჭიროა 2—3 წთ მოცდა, რომ შესაძლებელი იყოს დოზის ათვისების ყურადღებიანი შეფასება. ნარკოტიკული საშუალებების გარეშე გამოყენების შეთხვევაში რეკომენდებულია ი.მ. 0,025–0,05 მგ/კგ დოზა. როგორც წესი, საბოლოო დოზა 2–3 მგ–ს შეადგენს.

### *ბავშვები*

*რექტალური გამოყენება (6 თვეზე მეტი ასაკის ბავშვები):*

დორმიკუმის საბოლოო დოზა, როგორც წესი, 0,4 მგ/კგ–ია (0,3–0,5 მგ/კგ–ს შორის), რომლის შეყვანაც ანესთეზიამდე 20–30 წუთით ადრე ხდება.

დორმიკუმის რექტალური გამოყენება: იხ. თავები ფარმაცევტული მახასიათებლები და მომზადებასთან და მოპყრობასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები.

6 თვემდე ასაკის ბავშვებში გამოყენება რეკომენდებული არ არის, რადგან პაციენტთა ამ ჯგუფისთვის მხოლოდ მცირე რაოდენობის მონაცემები მოიპოვება.

*ინტრამუსკულარული გამოყენება (1–15 წლის ასაკის ბავშვები):*

რადგან ინტრამუსკულარული შეყვანა მტკივნეულია, ეს გზა მხოლოდ გამონაკლის შემთხვევებში გამოიყენება. უმჯობესია რექტალური გამოყენება. თუმცა, დორმიკუმის დოზები 0,08–0,2 მგ/კგ შორის ეფექტური და უსაფრთხოა.

1–15 წლის ასაკის ბავშვებში მოზრდილებთან შედარებით, სხეულის მასაზე გათვლით, პროპორციულად მაღალი დოზები გამოიყენება. რეკომენდებულია დორმიკუმის კუნთში ღრმა ინექცია ანესთეზიამდე 30–60 წუთით ადრე.

15 კგ–ზე ნაკლები წონის ბავშვებში არ არის რეკომენდებული მიდაზოლამის 1 მგ/მლ–ზე მაღალი კონცენტრაციის ხსნარის გამოყენება. საჭიროა უფრო მაღალი კონცენტრაციის ხსნარების განზავება 1 მგ/მლ კონცენტრაციამდე.

### **ანესთეზია**

#### *მოზრდილები*

სხვა საანესთეზიო საშუალებების გარეშე დორმიკუმის ანესთეზიის მიზნით გამოყენებისას პასუხი სხვადასხვაგვარია. სასურველ ეფექტამდე დოზის ტიტრაცია ხდება პაციენტის ასაკის და კლინიკური სტატუსის მიხედვით. სხვა ინტრავენური ან საინჰალაციო საანარკოზე საშუალებების წინ ან მათთან კომბინაციაში დორმიკუმის გამოყენების დროს საჭიროა ამ წამლების მნიშვნელოვნად დაბალი საწყისი დოზა (შესაძლებელია საკმარისი იყოს მათი საწყისი დოზის 25 %).

ანესთეზიის სასურველი დოზის მიღწევა ხდება ეტაპობრივი ტიტრაციით. დორმიკუმის საწყისი ინტრავენური დოზის მიღება ხდება ნელა და მზარდი დოზით. საინექციო დოზის თითოეული ზრდა, რომელიც არ უნდა აღემატებოდეს 5 მგ–ს, ხდება 20–30 წამში. დოზის ტიტრაციის მიზნით ინექციებს შორის საჭიროა 2 წუთიანი შუალედების გამოყენება.

#### *60 წლამდე ასაკის მოზრდილები*

- როგორც წესი, საკმარისია 0,3 მგ/კგ დოზა, ინტრავენური შეყვანით 20–30 წმ-ის განმავლობაში შემდეგი 2 წუთიანი პაუზით ეფექტის შესაფასებლად.
- პაციენტებში პრემედიკაციის გარეშე, საჭიროა უფრო მაღალი დოზები (0,3–0,35 მგ/კგ); რომლის შეყვანაც ხდება 20–30 წმ-ის განმავლობაში და მოყვება 2 წუთიანი პაუზა ეფექტის შესაფასებლად. საჭიროების შემთხვევაში, სრული ანესთეზიის მიზნით, პაციენტში დამატებით ხდება საწყისი დოზის დაახლოებით 25 %-ის შეყვანა. სრული ანესთეზიის მიღწევისთვის ასევე შეისაძლებელია აქროლადი თხიერი სანარკოზო საშუალებების ინჰალაცია. პაციენტის არადამაკმაყოფილებელი პასუხის შემთხვევაში შესაძლებელია 0,6 მგ/კგ-მდე საბოლოო დოზის გამოყენება; თუმცა, უფრო მაღალმა დოზებმა შესაძლებელია გამოიწვიოს აღდგენის შეფერხება.

*60 წელზე მეტი ხნის და/ან კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი პაციენტები ან პაციენტები მაღალი რისკით*

- პაციენტებში პრემედიკაციის გარეშე, რეკომენდებულია მინიმალური საწყისი დოზის 0,15–0,2 მგ/კგ-ზე გამოყენება.
- პაციენტებში პრემედიკაციით, როგორც წესი, საკმარისია 0,05–0,15 მგ/კგ დოზა 20–30 წმ-ის განმავლობაში ინტრავენური შეყვანით და შემდგომი 2 წუთიანი პაუზით ეფექტის შესაფასებლად.

#### *ბავშვები*

დორმიკუმის ანესთეზიის მიზნით გამოყენება მოზრდილებით შემოიფარგლება, რადგან ბავშვებში მისი გამოყენების გამოცდილება ძალიან მცირეა.

#### **სედაციური კომპონენტი კომბინირებულ ანესთეზიაში**

##### *მოზრდილები*

კომბინირებულ ნარკოზში სედაციურ კომპონენტად გამოყენების შემთხვევაში, დორმიკუმის შეყვანა შესაძლებელია წყვეტილად დაბალი დოზებით (0,03–0,1 მგ/კგ) ან მუდმივი ინტრავენური გადასხმით (0,03–0,1 მგ/კგ/სთ), როგორც წესი ანალგეტიკებთან კომბინაციაში. დოზა და დოზის ზღვრები გამოკიდებულია პაციენტის ინდივიდუალურ პასუხზე.

პაციენტებში 60–წლის ზემოთ, კრიტიკულ მდგომარეობაში და მაღალი რისკით საჭიროა უფრო დაბალი შემანარჩუნებელი დოზების გამოყენება.

##### *ბავშვები*

კომბინირებულ ანესთეზიაში სედაციურ კომპონენტად დორმიკუმის გამოყენება შემოიფარგლება მოზრდილებით, რადგან მისი გამოყენების გამოცდილება ბავშვებში ძალიან მცირეა.

#### **სედაცია ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში**

სედაციის სასურველი დონის მიღწევა ხდება დორმიკუმის დოზის ეტაპობრივი ზრდით (დოზის ტიტრაცია). მუდმივი გადასხმა ან დაყოფილი ბოლუს ინექციები ტარდება კლინიკური საჭიროების, ფიზიკური სტატუსის, ასაკის და თანდართული მედიკამენტების მიხედვით (იხ. თავი ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

#### *მოზრდილები*

საწყისი ინტრავენური დოზის (0,03–0,3 მგ/კგ) შეყვანა ხდება ნელა და მზარდი დოზებით. თითოეული 1–2,5 მგ-ით გაზრდილი დოზის შეყვანა უნდა მოხდეს 20–30 წამის განმავლობაში. დაკვირვების მიზნით ინექციებს შორის დოზის ტიტრაციისთვის საჭიროა 2 წთ ხანგრძლივობის პაუზები.

საწყისი დოზა უნდა შემცირდეს ან მოიხსნას კიდევ პაციენტებში ჰიპოვოლემიით, ვაზოკონსტრიქციით ან ჰიპოთერმიით.

დორმიკუმის მძლავრ ანალგეტიკებთან კომბინაციის შემთხვევაში, ანალგეტიკების შეყვანა ხდება პირველად მათ სედაციურ ეფექტზე დაკვირვების მიზნით. შემდეგში უსაფრთხოდ არის შესაძლებელი პაციენტის სედაციის გაზრდა დორმიკუმის დოზის ტიტრაციით.

ინტრავენური შემანარჩუნებელი დოზა: ინტრავენური შემანარჩუნებელი დოზა მერყეობს 0,03–0,3 მგ/კგ/სთ–ს შორის. აუცილებელია შემანარჩუნებელი დოზის შემცირება პაციენტებში ჰიპოვოლემიით, ვაზოკონსტრიქციით ან ჰიპოთერმიით. სედაციის დონე რეგულარულად მოწმდება, თუ ეს შესაძლებელია პაციენტის მდგომარეობის გათალისწინებით. ხანგრძლივი სედაციის დროს შესაძლებელია გამოვლინდეს სედაციის მოხსნის ეფექტი, რაც დოზის გაზრდას მოითხოვს.

#### *ბავშვები*

მიდაზოლამის 1 მგ/კგ–ზე უფრო კონცენტრირებული ხსნარების გამოყენება არ არის რეკომენდებული ახალშობილებში (დროულია თუ ვადაზე ადრე დაბადებული) ან 15 კგ–ზე ნაკლები წონის ბავშვებში. საჭიროა უფრო მაღალი კონცენტრაციების განზავება 1 მგ/მლ–მდე.

#### *6 თვემდე ასაკის ჩვილები*

დორმიკუმის დანიშვნა ხდება მუდმივი ინტრავენური გადასხმით.

- 32 კვირაზე ნაკლები გესტაციური ასაკის, ვადაზე ადრე დაბადებული ჩვილები: საწყისი დოზა 0,03 მგ/კგ/სთ (0,5 მგ/კგ/წთ).
- 32 კვირაზე მეტი გესტაციური ასაკის ჩვილები: საწყისი დოზა 0,06 მგ/კგ/სთ (1 მგ/კგ/წთ)

საწყისი ინტრავენური დოზების შეყვანა არ არის საჭიროა. ნაცვლად ამისა პირველი რამდენიმე საათის განმავლობაში ხდება ინფუზიის სიჩქარის ზდა პლაზმაში თერაპიული კონცენტრაციების მიღწევამდე. საჭიროა ინფუზიის სიჩქარის მკაცრი გაკონტროლება განსაკუთრებით პირველი 24 საათის შემდეგ, იმაში დასარწმუნებლად



რომ ხდება ყველაზე დაბალი კლინიკურად ეფექტური დოზის გამოყენება და აკუმულაციის რისკი მაქსიმალურად მცირეა.

საჭიროა ხშირად გაკონტროლდეს სუნთქვის სიხშირე და ჟანგბადის სატურაცია.

*6 თვეზე მეტი ასაკის ბავშვები*

ინტუბირებულ და ხელოვნურ ვენტილაციაზე მყოფ პაციენტებში სასურველი ეფექტის მისაღწევად 0,05–0,2 მგ/კგ საწყისი ი.ვ. დოზის შეყვანა ხდება ნელა 2–3 წუთის განმავლობაში. არ უნდა მოხდეს დორმიკუმის ინტრავენური სწრაფი შეყვანა. საწყისი დოზის შეყვანის შემდეგ ხდება დორმიკუმის მუდმივი გადასხმა 0,06–0,12 მგ/კგ სთ (12 მგ/კგ/წთ) სიჩქარით. შესაძლებელია გასახმის სიჩქარის მომატება ან მოკლება (როგორც წესი, საწყისი სიჩქარის ან არჩეული სიჩქარის 25 %-ით); დორმიკუმის დამატებითი დოზებით შეყვანა ხდება ეფექტის მატების ან შენარჩუნების მიზნით.

ჰემოდინამიკის დარღვევების მქონე პაციენტებში დორმიკუმის გამოყენებისას, საწყისი დოზის შეყვანა ხდება ტიტრაციით დოზების მცირე ზრდით და პაციენტის ჰემოდინამიკის მონიტორინგის ქვეშ (მაგ. ჰიპოტენზიის განვითარება). ამ პაციენტებში ასევე მომატებულია დორმიკუმის მიერ გამოწვეული რესპირატორული დეპრესიის განვითარების რისკი; ამის გამო საჭიროა სუნთქვის სიხშირის და ჟანგბადის სატურაციის მკაცრი კონტროლი.

**დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები**

*თირკმლის უკმარისობა*

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში და ჯანმრთელ მოხალისეებში თავისუფალი მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკა მსგავსია.

თუმცა, თირკმლის ქრონიკული დაავადებების მქონე პაციენტებში დაფიქსირებულია α-ჰიდროქსიმინდაზოლამის აკუმულაცია. ამრიგად შესაძლებელია მიდაზოლამის კლინიკური ეფექტის ზრდა და გახანგრძლივებული სედაცია.

**ცხრილი 2. აღდგენის დრო (სთ) მიდაზოლამის ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ\***

|  |                | აღდგენის დროს (წთ)             |        |
|--|----------------|--------------------------------|--------|
|  | პაციენტები (n) | საშუალო ± სტანდარტული დევიაცია | ზღვარი |
| პაციენტები მთლიანად                                    | 37             | 27.8 ± 37.2                    | 0–140  |
| პაციენტები ღვიძლის და თირკმლის უკმარისობის გარეშე      | 24             | 13.6 ± 16.4                    | 0–58   |
| პაციენტები თირკმლის, მაგრამ ღვიძლის უკმარისობის გარეშე | 9              | 44.6 ± 42.5                    | 2–120  |

|  |   |   |         |
|--|---|---|---------|
| პაციენტები თირკმლის და ღვიძლის უკმარისობით | 2 | – | 124–140 |
|--|---|---|---------|

Ref.: M.P. Shelly, M.A. Sultan, .A. Bodenham and G.R. Park. Intensive Care Unit, Addenbrooke’s Hospital, Cambridge CB2 2QQ, United Kingdom

### *ღვიძლის უკმარისობა*

ღვიძლის უკმარისობის დროს ფერხდება ინტავენურად დანიშნული მიდაზოლამის გამოყოფა, რაც იწვევს საბოლოო ნახევარ–დაშლის დროის ზრდას, რაც კლინიკური ეფექტის გაძლიერებასა და გახანგრძლივებაში ვლინდება. ამ სიტუაციებში, სასურველი ეფექტის მისაღწევად საჭიროა მიდაზოლამის ნაკლები დოზა და სასიცოცხლო ფუნქციების მკაცრი კონტროლი. (იხ. თავები *პოზოლოგია და მიღების წესი*, და *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*)

### **უკუჩვენებები**

დორმიკუმის დანიშვნა არ ხდება ბენზოდიაზეპინების ან შემავსებლების (იხ. თავი *შემადგენლობა*) მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის მქონე პაციენტებში.

### **განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

დორმიკუმის ამჟღავნების გამოყენება ხდება მხოლოდ პაციენტის ასაკის და ზომისთვის შესაფერისი რეანიმაციისთვის საჭირო აღჭურვიულობის ქონის შემთხვევაში, რადგან დორმიკუმს შეუძლია მიოკარდის კუმშვადობის უნარის დაქვეითება და აპნოეს გამოწვევა. იშვიათად დაფიქსირებულია ისეთი მძიმე კარდიორესპირატორული გვერდითი მოვლენები როგორცაა სუნთქვის დათრგუნვა, აპნოე, სუნთვის და ან გულის გაჩერება. მსგავსი სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენების განვითარების ალბათობა იზრდება მედიკამენტის ძალიან სწრაფად ინექციის ან ძალიან მაღალი დოზებით გამოყენების დროს.

როცა ცნობიერების დათრგუნვა არ ტარდება ანესთეზიოლოგის მიერ, აუცილებელია მოთხოვნა ექიმმა იხელმძღვანელოს ამ პრაქტიკის განხორციელების თანამედროვე გაიდლაინებით.

### *პრემედიკაცია*

პრემედიკაციისთვის მიდაზოლამის გამოყენების დროს აუცილებელია ინტენსიური თერაპიის პაციენტის მკაცრი მონიტორინგი, რადგან პასუხი განსხვავდება ინდივიდებს შორის და შესაძლებელია გამოვლინდეს დოზის გადაჭრების სიმპტომები.

### *პაციენტები მაღალი რისკით*

განსაკუთრებული სფრთხილის გამოჩენა აუცილებელია დორმიკუმის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში გამოყენებისას:

- 60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტები
- კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი პაციენტები

- პაციენტები ორგანოების დისფუნქციით:

- სუნთქვის უკმარისობა
- თირმლის უკმარისობა
- ღვიძლის უკმარისობა
- გულის უკმარისობა.

ამ მაღალი რისკის პაციენტებში საჭიროა უფრო დაბალი დოზების გამოყენება (იხ. თავი *პოზოლოგია და გამოყენების წესი*) და სასიცოცხლო ფუნქციების ცვლილებების ადრეული ნიშნების მუდმივი მონიტორინგი.

*პაციენტის საავადმყოფოდან გაწერის კრიტერიუმები*

პაციენტმა, რომელიც იღებს პარენტერალურ მიდაზოლამს თანმხლებების გარეშე არ უნდა დატოვოს საავადმყოფო ბოლო ინექციიდან სამ საათზე ნაკლებ დროში. საჭიროა ყურადღების გამახვილება, რომ მინიმუმ 12 საათის განმავლობაში არ შეიძლება ავტომობილის მართვა და სხვა მანქანადანადგარების ოპერირება.

*ამტანობა*

ეფექტურობის გარკვეულწილად კლება დაფიქსირებულია ხანგრძლივი სედაციის მიზნით მიდაზოლამის გამოყენების დროს ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (ICU).

*მოხსნის სიმპტომები*

რადგან მკურნალობის მომენტალური შეწყვეტა ზრდის მოხსნის სიმპტომების განვითარების რისკს, განსაკუთრებით 2–3 დღეზე მეტი ხანგრძლივობით სედაციის დროს, რეკომენდებულია დოზის თანდათანობით შემცირება. შესაძლებელია შედეგი მოხსნის სიმპტომების განვითარება: თავის ტკივილი, კუნთების ტკივილი, შფოვა, დაძაბულობა, გაბრუნება, ინსომნია, ხასიათის უცარი ცვლილებები, ჰალუცინაციები და კონვულსიები.

*ამნეზია*

მიდაზოლამი იწვევს ანტეროგრადულ ამნეზიას. გახანგრძლივებული ამნეზია შესაძლებელია პრობლემატური იყოს ამბულატორიული პაციენტებისთვის რომლებიც პროცედურის შემდეგ სახლში მიდიან.

*პარადოქსული რეაქციები*

მიდაზოლამის გამოყენების დროს აღწერილია ისეთი პარადოქსული რეაქციები როგორცაა აჟიტაცია, უნებლიე მოძრაობები (მაგ.: ტონურ/კლონური კონვულსიები და კუნთების ტრემორი), ჰიპერაქტიურობა, ექვიანობა, სიბრაზე, აგრესიულობა, პაროქსიმული აგონება და თავდასხმა. ეს რეაქციები შესაძლოა გამოვლინდეს სწრაფი შეყვანის ან მაღალი დოზების გამოყენების დროს. ასეთი რეაქციების მიმართ მეტად არიან განწყობილი ბავშვები და ხანდაზმულები მაღალი დოზებით მკურნალობის შემდეგ.

### *მიდაზოლამის გამოყოფის დარღვევა*

მიდაზოლამის გამოყოფა შესაძლებელია შეიცვალოს იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ CYP3A4 ინდუქტორ ან ინჰიბიტორ პრეპარატებს, შესაძლებელია ამის მიხედვით საჭირო გახდეს მიდაზოლამის დოზის კორექცია (იხ. თავი *ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები*).

მიდაზოლამის გამოყოფა შეფერხებულია პაციენტებში ღვიძლის უკმარისობით, გულის განდევნის ფრაქციის შემცირებისას და ახალშობილებში (იხ. თავები *ფარმაკოკინეტიკა და ფარმაკოკინეტიკა პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფებში*)

### *ვადაზე ადრე დაბადებული ჩვილები*

აპნოეს განვითარების მომატებული რისკის გამო, განსაკუთრებული ყურადღებაა საჭირო 36 კვირაზე ნაკლები ასაკის ვადაზე ადრე დაბადებული ჩვილების სედაციისას *in situ* ენდოტრაქეული მილის გარეშე. 36 კვირაზე ნაკლები გესტაციური ასაკის ჩვილებში სწრაფი ინექციითვის თავის აცილება საჭიროა ყოველთვის. აუცილებელია ჩატარდეს სუნთქვის და ჟანგბადის სატურაციის მკაცრი კონტროლი.

### *6 თვემდე ასაკის ჩვილები*

ექვს თვემდე ასაკის ჩვილებში განსაკუთრებით მაღალია სასუნთქი გზების ობსტრუქციის და ჰიპოვენტილაციის განვითარების რისკი. ამრიგად, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ტიტრაცია დოზის მცირე ზრდით კლინიკური ეფექტების დადგომამდე და სუნთქვის და ჟანგბადის სატურაციის მკაცრი კონტროლი. (იხ. თავი *ვადაზე ადრე დაბადებული ჩვილები*)

### *ალკოჰოლის/ცნს დეპრესანტებთან ერთად მიღება*

ისეთი კლინიკური ეფექტების პოტენცირების გამო, როგორცაა მძიმე სედაციის და რესპირატორული და ან კლინიკურად გამოხატული კარდიოვასკულური დეპრესია, აუცილებელია დორმიკუმის და ალკოჰოლი და/ან ცნს დეპრესანტების ერთად გამოყენებისგან თავის შეკავება. (იხ. თავი *ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები*).

### *ანამნეზში ალკოჰოლის და სამედიცინო მედიკამენტების ბოროტად გამოყენება*

ფორმიკუმის გამოყენება არ ხდება ალკოჰოლის ან სამედიცინო მედიკამენტების ბოროტად გამოყენების ანამნეზის მქონე პაციენტებში.

### *შერეული მკურნალობის დროს*

ყველა ცენტრალური დეპრესანტი და/ან მიორელაქსანტური მოქმედების ნივთიერების მსგავსად, განსაკუთრებული სიფრთხილის გამოჩენაა საჭირო დორმიკუმის დანიშვნისას მთავანიის მქონე პაციენტებში.

### *დამოკიდებულება*

მიდაზოლამზე ფიზიკური დეამოკიდებულება შესაძლებელია განვითარდეს დორმიკუმის ხანგრძლივი სედაციის მიზნით გამოყენები დროს. დამოკიდებულების განვითარების რისკი იმატებს დოზის ზრდასთან და მკურნალობის ხანგრძლივობასთან ერთად და ასევე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ალკოჰოლის ან სამედიცინო მედიკამენტების ბოროტად გამოყენების ისტორია.

### **ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

#### **წამლებთან ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება**

მიდაზოლამის მეტაბოლიზმი თითქმის ექსკლუზიურად P450 3A4 (CYP3A4) მიერ ხდება. CYP3A-ს ინდუქტორებს და ინჰიბიტორებს შეუძლიათ მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაციის და შესაბამისად მისი ფარმაკოდინამიკური მოქმედების დაქვეითება ან გაძლიერება. CYP3A აქტივობის მოდულაციის გარდა სხვა მოქმედების მექანიზმი, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს მიდაზოლამის სხვა წამლებთან ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება დადასტურებული არ არის. თუმცა პლაზმის პროტეინებთან (ალბუმინი) შეკავშირების ადგილის მწვავედ განვითარებული შენაცვლების გამო, თეორიულად მაინც, შესაძლოა განვითარდეს ურთიერთქმედებები იმ წამლებთან, რომლებიც სისხლში მაღალ კონცენტრაციებს აღწევენ. ამის ვარაუდი, მაგ. ვარლპროის მჟავათან დაკავშირებით იყო გამოთქმული (იხ. ქვემოთ). სხვა წამლების ფარმაკოკინეტიკის ცვლილება მიდაზოლამის გამო ცნობილი არ არის.

მიდაზოლამის გამოყენებისას რეკომენდებულია კლინიკური მოქმედების და სასიცოცხლო ფუნქციების მკაცრი კონტროლი, გასათვალისწინებელია, რომ CYP3A ინჰიბიტორებთან ერთად დანიშნვისას, მისაზოლამს შესაძლოა ჰქონდეს უფრო გამოხატული და მყარი კლინიკური მოქმედება. CYP3A ინჰიბიციის გათვალისწინებით, ზოგჯერ შესაძლებელია საჭირო გახდეს მიდაზოლამის დოზის მნიშვნელოვანი შემცირება. საპირისპიროდ, CYP3A ინდუქტორებთან ერთად დანიშნვის დროს, სასურველი კლინიკური ეფექტის მისაღებად შესაძლებელია საჭირო გახდეს მიდაზოლამის დოზის გაზრდა.

CYP3A ინდუქციის და შეუქცევადი ინჰიბიციის დროს (ცნობილია როგორც მექანიზმ-დამოკიდებული ინჰიბიცია), მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკაზე გამოვლენილი ეფექტები შესაძლებელია რამდენიმე დღე ან კვირაც კი გაგრძელდეს. წამლები, რომლებიც იწვევენ მექანიზმ-დამოკიდებულ CYP3A ინჰიბიციას მოიცავს: ანტიბაქტერიულ წამლებს (მაგ. კლარიტრომიცინი, ერითრომიცინი, იზონიაზიდი), აივ ინფექციის საწინააღმდეგო მედიკამენტებს (მაგ.: აივ პროტეაზას ინჰიბიტორები), ანტიჰიპერტენზიულ საშუალებებს (მაგ.: ვერაპამილი, დილთიაზემი), სასქესო ჰორმონებს და მათი რეცეპტორების მოდულატორებს (მაგ.: ბერგამოტის შემცველი გრეიფრუტი). სხვა მექანიზმ-დამოკიდებული ინჰიბიტორებისგან განსხვავებით (იხ. სია ქვემოთ) ეთინილესტრადიოლ/ნორგესტრელის პერორალური კონტაცეფციითვის მოხმარება ან გრეიფრუტის წვენის (200 მლ) გამოყენება, არ იწვევდა ინტრავენურად შეყვანილი მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაციის ცვლილებას.

წამლის მიერ გამოწვეული CYP3A ინჰიბიცია ან ინდუქცია ძალიან ცვალებადია. სოკოს საწინააღმდეგო კეტოკონაზოლი მძლავრი CYP3A ინჰიბიტორია, რომელიც დაახ. 5-ჯერ ზრდის ინტრავენურად შეყვანილი მიდაზოლამის პლაზმურ

კონცენტრაციას. ტუბერკულოსტატიკური რიფამპიცინი ერთერთი ყველაზე მძლავრი CYP3A ინდუქტორია. მისი მიდაზოლამთან ერთად დანიშნვის დროს, ინტრავენურად შეყვანილი მისაზოლამის პლაზმური კონცენტრაცია დაახ. 60 %-ით მცირდება.

მიდაზოლამის მიღების გზა ასევე ახდენს გავლენას CYP3A მოდულაციის მიერ გამოცვეულ ფარმაკოკინეტიკური ცლილების ხარისხზე ა) პლაზმური კონცენტრაციის ცვლილება მიდაზოლამის ინტრავენური მიღებისას ნაკლებია პერორალურ მიღებასთან შედარებით, რადგან CYP3A მოდულაცია გავლენას ახდენს როგორც მის სისტემურ კლირენსზე ასევე პერორალური დოზის ბიოშედწევადობაზე; ბ) მიდაზოლამის რექტალური და ინტრამუსკულარული მიღების დროს ფარმაკოკინეტიკაზე CYP3A მოდულაცია შესწავლილი არ არის. რადგან, რექტალური მიღების შემდეგ წამალი ნაწილობრივ გაივლის ღვიძლს და რადგან CYP3A ექსპრესია ნაკლებია მსხილ ნაწლავში ზედა გასტროინტესტინურ ტრაქტთან შედარებით, რექტალური მიღების შემდეგ CYP3A მოდულაციის გავლენა მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციაზე სავარაუდოდ უფრო სუსტია პერორალურ მიღებასთან შედარებით. რადგანაც ინტრამუსკულარული შეყვანის შემდეგ წამალი პირდაპირ სისტემურ ცირკულაციაში ხვდება, CYP3A მოდულაციის ეფექტი სავარაუდოდ ინტრავენური შეყვანის შემდეგ გამოვლენილი ეფექტის მსგავსია. ფარმაკოკინეტიკური პრინციპების შესაბამისად, კლინიკური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ მიდაზოლამის ერთჯერადი ინტრავენური დოზის შემდეგ CYP3A მოდულაციის გავლენა მაქსიმალურ კლინიკურ მოქმედებაზე სუსტია, მაგრამ შესაძლოა გახანგრძლივდეს მოქმედება. მიდაზოლამის ხანგრძლივი გამოყენების შემდეგ, CYP3A ინჰიბიციის არსებობის ფონზე, იზრდება როგორც მოქმედების ინტენსიურობა, ასევე ხანგრძლივობა.

ქვემოთ მოცემულ ჩამონთვალში მოყვანილია ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის სხვა წამლებთან კლინიკურად გამოხატული ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედებების მაგალითები. აღსანიშნავია, რომ თუთოეულ წამალს რომელიც *in vitro* ან *in vivo* ავლენს CYP3A-ის მოდულაციის უნარს, შეუძლია შეცვალოს მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაცია და შესაბამისად კლინიკური ეფექტი. იმ შემთხვევებში, როდესაც არ მოიპოვება ინფორმაცია სხვა წამლებთან ერთად მიდაზოლამის ინტრავენურ დანიშვნაზე, ჩამონთვალში მოყვანილია კლინიკურ კვლევებში მიდაზოლამის პერორალური მიღებისას სხვა წამლებთან დაფიქსირებული ურთიერთქმედებების მონაცემები. როგორც ზემოთ არის აღნიშნული, პლაზმის კონცენტრაციაზე გავლენა მიდაზოლამის ინტრავენური შეყვანისას ნაკლებია პერორალურ მიღებასთან შედარებით.

### **CYP3A4 ინჰიბიტორები**

*აზოლის ჯგუფის სოკოს საწინააღმდეგო მედიკამენტები*

- კეტოკონაზოლი დაახლოებით 5-ჯერ ზრდიდა ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას, მაშინ როცა დაახ. 3-ჯერ ზრდიდა მის ტერმინალურ ნახევრად დაშლის პერიოდს.

- პარენტერალური მიდაზოლამის კეტოკონაზოლთან, CYP3-ის მძლავრ ინჰიბიტორთან, ერთად გამოყენება მხოლოდ ინტერნსიური თერაპიის განყოფილებაში ან მსგავს პირობებში ხდება, რადგან გარანტირებული იყოს ისეთი გამოვლინებების, როგორცაა რესპირატორული დეპრესია და/ან განხანგრძლივებული სედაცია, მკაცრი კლინიკური კონტროლი. როგორც წესი, საჭიროა მზარდი დოზირება და დოზის კორექცია მიდაზოლამის ერთ ინტრავენურ შეყვანაზე მეტის გამოყენების დროს.
- ფლუკონაზოლი და იტრაკონაზოლი 2-3 ჯერ ზრდიდნენ ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას და ახანგრძლივებდნენ ნახევრად დაშლას 2,4-ჯერ (იტრაკონაზოლი) და 1,5-ჯერ (ფლუკონაზოლი).
- პოზაკონაზოლი თითქმის აორმაგებდა ინტრავენურად შეყვანილი მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას.

#### *მაკროლიდური ანტიბიოტიკები*

- ერითრომიცინი დაახლოებით 1,6-2-ჯერ ზრდიდა ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას და მყისიერად ახანგრძლივებდა მიდაზოლამის ნახევრად დაშლას 1,5-1,8-ჯერ.
- კლარიტრომიცინი 2,5-ჯერ ზრდის მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას მაშინ როცა 1,5-2 ჯერ ახანგრძლივებს ნახევარ-დაშლას.

#### *დამატებითი ინფორმაცია მიდაზოლამის პერორალური მიღების დროს*

- როქსიტრომიცინი: როქსიტრომიცინს ნაკლები გავლენა ჰქონდა მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკაზე ერითრომიცინთან და კლარიტრომიცინთან შედარებით. ის დაახლოებით 50%-ით ზრდიდა პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას, როცა ერითრომიცინი და კლარიტრომიცინი, შესაბამისად, 4,4-ჯერ და 2,6-ჯერ. ნახევარ დაშლის ნაკლებად გამოხატული გახანგრძლივება, დაახ. 30%, მიუთითებს როქსიტრომიცინის ინტრავენურად დანიშნულ მიდაზოლამზე ნაკლებ გავლენაზე.

#### *აივ-ის პროტეაზას ინჰიბიტორები*

საქვინავირი და აივ-პრეტეაზას სხვა ინჰიბიტორები: გაუმჯობესებულ რიტონავირთან ლოპინავირთან ერთად დანიშნის დროს, ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაცია 5,4-ჯერ იზრდებოდა და შესაბამისად ხანგრძლივდებოდა საბოლოო ნახევარ დაშლა.

აივ პროტეაზას ინჰიბიტორებთან ერთად დანიშვნის დროს, მკურნალობის ცვლილება ხდება აზოლის ჯგუფის *სოკოს საწინააღმდეგო მედიკამენტების* თავში, პარაგრაფი – *კეტოკონაზოლი* მოცემული აღწერილობის მიხედვით.

კვლევები ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის სხვა პროტეაზას ინჰიბიტორებთან *in vivo* ურთიერთქმედებებზე არ მოიპოვება. თუმცა, საქვინავირი შედარებით სუსტი CYP3A4 ინჰიბიტორია სხვა აივ პროტეაზას ინჰიბიტორებთან შედარებით და ნაჩვენებია, რომ აივ პროტეაზას ინჰიბიტორები ზრდიან

პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის და სხვა CYP3A სუბსტრატების ექსპოზიციას.

#### *H<sub>2</sub> ჰისტამინის რეცეპტორების ანტაგონისტები*

- ციმეტინი 26%-ით ზრდიდა მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას სტაბილურ მდგომარეობაში.

#### *კალციუმის ანტაგონისტები*

- დილთიაზემი: დილთიაზემის ერთჯერადი დოზა ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას 25% და ნახევარ დაშლის ხანგრძლივობას 43 %-ით ზრდიდა.
- დამატებითი ინფორმაცია მიდაზოლამის პერორალური მიღების დროს
- ვერაპამილი და დილთიაზემი, შესაბამისად 2-ჯერ და 4-ჯერ ზრდიდნენ პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას. ისინი, შესაბამისად, 41 და 49%-ით ზრდიდნენ მიდაზოლამის ნახევარ დაშლის დროს.

#### *ნარევი წანმლეები/ჰერბალური მედიკამენტები*

- ატორვასტატინი საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით 1,4-ჯერ ზრდიდა ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას.

#### *დამატებითი ინფორმაცია მიდაზოლამის პერორალური მიღების დროს*

- ფლუვოქსამინი იწვევდა პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაციის მსუბუქ მატებას (28 %-ით) და საბოლოო ნახევარ-დაშლის დროს გაორმაგებას.
- ნევაზოდონი 4,6-ჯერ ზრდიდა პერორალურად დანიშნული მიდაზოლამის კონცენტრაციას და ახანგრძლივებდა ნახევარ-დაშლას 1,6-ჯერ.
- აპრეპიტანტი დოზა-დამოკიდებული წესით ახდენდა პერორალურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაციის ზრდას (3,4-ჯერ 80 მგ/კგ დოზა) რაც საბოლოო ნახევარ-დაშლის დროს თითქმის გაორმაგებასთან იყო ასოცირებული.
- ქლორზოქსაზონი ამცირებდა CYP3A-ის მიერ წარმოქმნილი მეტაბოლიტის  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინიდაზოლამის და მიდაზოლამის თანფარდობას რაც CYP3A-ზე ინჰიბიტორულ გავლენაზე მიუთითებს.
- ბიკალურამიდს სუსტი გავლენა ქონდა პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის კონცენტრაციებზე (პლაზმური კონცენტრაციის 27 %-ით ზრდა).
- კურკუმას დეროს ექსტრაქტი დაახლოებით 40%-ით ამცირებდა CYP3A-ს მიერ წარმოქმნილი მეტაბოლიტის  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინიდაზოლამის და მიდაზოლამის თანაფარდობას. რაც CYP3A-ზე ინჰიბიტორულ გავლენაზე მიუთითებს.

#### **CYP3A ინდუქტორები**



- რიფამპიცინი 600 მგ/დღე 7 დღით დანიშვნისას ამცირებდა ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციებს დაახ. 60 %-ით. ასევე ამცირებდა საბოლოო ნახევარ-დაშლის დროს 50–60%-ით.

*დამატებითი ინფორმაცია მიდაზოლამის პერორალური მიღების დროს*

- კარბამაზეპინი/ფენიტოინი: კარბამაზეპინის ან ფენიტოინის დაყოფილი დოზები პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას თითქმის 90 %-ით ამცირებდა; ამავე დროს ისინი ამოკლებდნენ ნახევარ დაშლის დროს დაახლოებით 60 %-ით.
- ეფავირენზი: 5-ჯერ ზრდიდა CYP3A-ს მიერ წარმოქმნილი მეტაბოლიტის  $\alpha$ -ჰიდროქსიმიდაზოლამის და მიდაზოლამის თანაფარდობას, რაც ამ წამლის CYP3A-ს ინდუქტორულ თვისებებზე მიუთითებს.

*პერბალური მნედიკამენტები და საკვები*

- *Echinacea purpurea*-ს ფესვის ექსტრაქტი ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციას 20%-ით და მის ნახევარ დაშლის დროს დაახ. 42%-ით ამცირებდა.
- St John's wort 20–40%-ით ამცირებდა მიდაზოლამის პლაზმურ კონცენტრაციებს; ასევე იწვევდა ნახევარ დაშლის დროის შემოკლებას 15-17%-ით.

*პლაზმის პროტეინებთან შეკავშირების ადგილების მწვავე შენაცვლება*

- ვალპროის მჟავა: ერთ პუბლიკაციაში განხილულია მიდაზოლამის პლაზმის პროტეინებთან შენაცვლება ვალპროის მჟავის მიერ, როგორც ამ წამლების ურთიერთქმედების შესაძლო მექანიზმი. თუმცა, მეთოდოლოგიური მიზეზების გამო ამ კვლევის კლინიკური ღირებულება ძალიან შეზღუდულია. მაღალი პლაზმური კონცენტრაციებით ვალპროის მჟავის მიცემა, მიუხედავად იმისა რომ მიდაზოლამის პლაზმურ პროტეინებთან შეკავშირების შენაცვლება მაღალი დოზების გამოყენების ფონზე გამორიცხული არ არის, იწვევს მიდაზოლამის კლინიკურ მოქმედების გაძლიერებას.

**წამლებთან ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება**

მიზადოლამის სხვა სედაციურ/საძილე საშუალებებთან (მათ შორის ალკოჰოლი) ერთად დანიშვნას სავარაუდოდ გაძლიერებული სედაციური და საძილე მოქმედება აქვს. ასეთი ნითიერებების მაგალითია: ოპიატები/ოპოიდები (ანალგეტიკური, ანტიტუსიური ან ჩანაცვლებითი თერაპია), ნეიროლეპტიკები, სხვა ანქსიოლიზური ან საძილე მიზნით გამოყენებული ბენზოდიაზეპინები, ბარბიტურატები, პროპოფოლი, კეტამინი, ეთომიდატი, სედაციური ანტიდეპრესანტები, ანტიჰისტამინური და ცენტრალური მოქმედების ანტიჰიპერტენზიული საშუალებები. მიდაზოლამი აქვეითებს საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებების მინიმალურ ალვეოლარულ კონცენტრაციებს.

სედაციაზე, რესპირაციაზე და ჰემოდინამიკაზე უფრო მკვეთრად გამოხატული გავლენა შესაძლოა დაფიქსირდეს მიდაზოლამის ცენტრალური მოქმედების

ანტიდეპრესენტებთან, მათ შორის ალკოჰოლი, ერთად გამოყენების დროს. ამ მიზეზის გამო, აუცილებელია საციცოცხლო ფუნქციების მკაცრი კონტროლი. არ შეიძლება ალკოჰოლის არცერთი ფორმით გამოყენება მიდაზოლამის დანიშვნის შემდეგ (იხ. თავი დოზის გადაჭარბება).

სპინალურ ანესთეზიას შეუძლია ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის სედაციური ეფექტის გაძლიერება. ასეთ სიტუაციებში მიდაზოლამის დოზა უნდა შემცირდეს. ლიდოკაინის და ბუპივაკაინის ინტრამუსკულარული გამოყენებისას ასევე მცირდება სედაციისთვის ინტრავენურად გამოყენებული მიდაზოლამის დოზა.

წამლები რომლებიც აძლიერებენ ყურადღებას და მეხსიერებას, როგორც არის ფიზიოსტიგმინი ან აცეტილქოლინესტერაზას ინჰიბიტორები (AChE), ახდენენ მიდაზოლამის სედაციური მოქმედების შემცირებას. მსგავსად, 250 მგ კოფეინი ასევე ნაწილობრივ ამცირებს მიდაზოლამის სედაციურ მოქმედებას.

### **ორსულობა და ძუძუთი კვება**

#### **ორსულობა**

ფეხმძიმობის დროს ბენზოდიაზეპინების გამოყენებისას არსებობს ადამიანის ნაყოფზე გავლენის მოხდენის რისკის მყარი მტკიცებულებები.

შესამისად, აუცილებლობის გარდა, ფეხმძიმეებში მიდაზოლამის გამოყენება არ შეიძლება.

განსაკუთრებული ყურადღებაა საჭირო ბენზოდიაზეპინების დანიშვნისას ფეხმძიმობის ბოლო პერიოდში და მშობიარობის დროს. შესაძლებელია გამოვლინდეს ნაყოფის გულის ცემის მოშლა და ჰიპოტენზია. ასევე, შესაძლებელია ახალშობილებში გამოვლინდეს წოვის უნარის დაქვეითება, დუნე ჩვილის სინდრომი, მოხსნის სიმპტომები და ჰიპოთერმია.

#### **ძუძუთი კვება**

მიდაზოლამი მცირე რაოდენობით გადადის ძუძუს რძეში. მემუძურ დეძებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია მიდაზოლამის მიღების შემდეგ ძუძუთი კვება შეწყვიტონ 24 საათის განმავლობაში.

### **ზეგავლენა ავტომობილი და სხვა მანქანა დანადგარების მართვის უნარზე**

სედაცია, ამნეზია, კონცენტრაციის პრობლემები და კუნთების დისფუნქცია აზიანებს ავტომობილის მართვის და მანქანა დანადგარების გამოყენების უნარს. მიდაზოლამის მიღებამდე სდაჭიროა პაციენტების გაფრთხილება არ მართონ ავტომობილი და მანქანა დანადგარები მედიკამენტის ეფექტის გასვლამდე და ბოლო ინექციიდან 12 საათის განმავლობაში მაინც. ექიმმა უნდა მიიღოს გადაწყვეტილება როდის შეიძლება დაუბრუნდეს პაციენტი ჩვეულ საქმიანობას.

### **არასასურველი ეფექტები**

მიდაზოლამის გამოყენების შემდეგ შესაძლებელია გამოვლინდეს შემდეგი არასასურველი მოვლენები.

### **იმუნური სისტემის დარღვევები**

ზოგადი ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები (კანისმხრივი რეაქციები, კარდიოვასკულარული რეაქციები, ბრონქოსპაზმი) ანაფილაქსიური შოკი.

### **ფსიქიატრიული დარღვევები**

გონების არევა, ჰალუცინაციები, ნევროტულობა, ეიფორია, ყურადღების დაქვეითება და დაღლილობა.

აღწერილია ისეთი პარადოქსული რეაქციები, როგორცაა აჟიტაცია, უნებლიე მოძრაობები (მაგ.: ტონურ/კლონური მოძრაობები და კუნთების ტრემორი), ჰიპერაქტიულობა, სიბრაზე, აგრესიულობა, პაროქსიმული აგზნება და თავდასხმა. ეს რეაქციები როგორც წესი ვითარდება ბავშვებში და ხანდაზმულებში.

### **დამოკიდებულება**

დორმიკუმის გამოყენებამ თერაპიულ საზღვრებშიც კი შესაძლებელია გამოიწვიოს ფიზიკური დამოკიდებულება. ხანგრძლივი ინტრავენური გამოყენების შემდეგ, განსაკუთრებით თუ მკურნალობის შეწყვეტა ხდება მომენტალურად, შესაძლებელია გამოვლინდეს მოხსნის სიმპტომები, მათ შორის გულყრები.

### **ნევროლოგიური დარღვევები**

გახანგრძლივებული სედაცია, ყურადღების უნარის დაქვეითება, თავის ტკივილი, ატაქსია, პოსტოპერაციული სედაცია და ანტეროგრადული ამნეზია, რომლის ხანგრძლივობაც დანიშნული დოზის პირდაპირპროპორციულია. ანტეროგრადული ამნეზია შესაძლებელია იყოს პროცედურის დამთავრების შემდეგაც; და აღწერილია გახანგრძლივებული ამნეზიის ცალკეული შემთხვევები.

ვადაზე ადრე დაბადებულ ჩვილებში და ახალშობილებში აღწერილია გულყრები.

### **კარდიოლოგიური დარღვევები**

გულის გაჩერება, ბრადიკარდია.

მძიმე კარდიორესპირატორული გვერდითი მოვლენები იშვიათად ვლინდება. მათ შორის: გულის გაჩერება, ჰიპოტენზია, ბრადიკარდია და ვაზოდილატაციური ეფექტი. სიცოცხლისათვის საშიში მოვლენების განვითარების რისკი გაზრდილია 60 წელზე მეტი ასაკის, რესპირატორული დაავადებების მქონე და გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, ყველა მათგანში მაშინ, როცა ინექცია ხდება ძალიან სწრაფად ან გამოყენებულია მაღალი დოზა (იხ. თავი *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*)

### **რესპირატორული დარღვევები**

მძიმე კარდიორესპირატორული გვერდითი მოვლენები იშვიათად ვითარდება. მათ შორის: სუნთქვის დათრგუნვა, აპნოე, სუნთქვის გაჩერება და ლარინგოსპაზმი. სიცოცხლისათვის საშიში შემთხვევები უფრო ხშირად ვლინდება 60 წელზე მეტი ასაკის, სუნთქვის და გულის უკარისობის მქონე პაციენტებში, ყველა მათგანში მაშინ,

როცა ინექცია ძალიან სწრაფია ან ხდება მაღალი დოზის გამოყენება(იხ. თავი განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

### **გასტროინტესტინური დარღვევები**

გულისრევა, ღებინება, შეკრულობა, პირის სიმშრალე.

### **კანის დაზიანება**

გამონაყარი, ურტიკარია, პრურიტუსი.

### **ინექციის ადგილის რეაქციები**

სიწითლე და ინექციის ადგილის ტკივილი, თრომბოფლებითი, თრომბოზი.

### **დაზიანება, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები**

ბენზოდიაზეპინების გამოყენებისას აღწეილია დაცემის და მოტეხილობების განვითარების სიხშირის ზრდა. რისკი იზრდება სხვა სედაციურ საშუალებებთან (მათ შორის ალკოჰოლური სასმელი) გამოყენებასთან ერთად და ხანდაზმულ პაციენტებში.

### **დოზის გადაჭარბება**

#### **სიმპტომები**

ბენზოდიაზეპინები ძირითადად იწვევენ გაბრუებას, ატაქსიას, დიზართრიას და ნისტაგმს. მხოლოდ დორმიკუმის გამოყენებისას, მისი დოზის გადაჭარბება იშვიათად არის სიცოცხლისათვის საშიში, მაგრამ შეიძლება გამოიწვიოს არეფლექსია, აპნოე, კარდიორესპირატორული დეპრესია და იშვიათ შემთხვევებში კომა. კომა განვითარების შემთხვევაში, როგორც წესი რამდენიმე საათს გრძელდება მაგრამ, შესაძლებელია ხანდაზმულებში გახანგრძლივდეს და ციკლური ხასიათი მიიღოს. ბენზოდიაზეპინების მიერ სუნთქვის თადრგუნვა უფრო მძიმეა რესპირატორული დაავადებების მქონე პაციენტებში.

ბენზოდიაზეპინები იწვევენ ცნს-ის დეპრესანტების, მათ შორის ალკოჰოლის, მოქმედების პოტენცირებას.

### **მკურნალობა**

აუცილებელია პაციენტის სიცოცხლო ფუნქციების მონიტორინგი და დამხმარე ღონისძიებების ჩატარება პაციენტის კლინიკური მდგომარეობიდან გამომდინარე. როგორც წესი, პაციენტებს სჭირდებათ კარდიორესპირატორული და ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივი გამოვლინებების სიმპტომური მკურნალობა.

შემდეგი აბსორბციის თავიდან ასარიდებლად საჭიროა შესაფერისი მეთოდის გამოყენება, მაგ. გააქტივებული ნახშირით მკურნალობა 1-2 საათის განმავლობაში. გაბრუებული პაციენტებში გააქტივებული ნახშირის გამოყენებისას სასუნთქი გზების დაცვა იმპერატიულ მოთხოვნას წარმოადგენს. რამდენიმე წამლის დოზის გადაჭარბების დროს, როცა წამლის მიღებიდან ერთ საათზე ნაკლებია გასული, შესაძლებელია ჩატარდეს კუჭის ამორეცხვა, მაგრამ ეს არ წარმოადგენს რუტინულ ღონისძიებას.

პაციენტებში ცნს-ის მძიმე დათრგუნვა დროს შეიძლება საჭირო გახდეს ბენზოდიაზეპინების ანტაგონისტის ფლუმაზენილის (ანექსატი) დანიშვნა. აუცილებელია ამ მეტიკამენტის მკაცრი კონტროლის ქვეშ გამოყენება და, ვინაიდან მისი ნახევარგამოყოფის პერიოდი მოკლეა (დაახლოებით ერთი საათი), პაციენტები ფლუმაზენილის მოქმედების შეწყვეტის შემდეგაც ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ რჩებიან. აუცილებელია ფლუმაზენილის უკიდურესი სიფრთხილით გამოყენება გულყრის განვითარების ზღურბლის შემამცირებელი ნივთიერებების (მაგ., ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები) მიღების შემდეგ. ფლუმაზენილის (ანექსატი) სწორად გამოყენების მიზნით დამატებით ინფორმაციის მისაღებად გაეცანით ამ მედიკამენტის სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქციას.

### **ფარმაკოლოგიური თვისებები**

**ATC კოდი:** N05CD08.

### **მოქმედების მექანიზმი/ფარმაკოდინამიკა**

დორმიკუმში შემავალი აქტიური ნივთიერება მიდაზოლამი წარმოადგენს იმიდაზობენზოდიაზეპინს. რომელიც ლიპოფილური და წყალში ცუდად ხსნადი თავისუფალი ფუძეა.

იმიდაზობენზოდიაზეპინის ჯაჭვში ფუძე აზოტის 2 პოზიციაში ყოფნის გამო, მიდაზოლამს შეუძლია წყალში ხსნადი მარილების წარმოქმნა, რის გამოც შესაძლებელია სტაბილურ საინექციო ხსნარის წარმოება.

დორმიკუმის ფარმაკოლოგიური მახასიათებელს წარმოადგენს მოქმედების სწრაფი დაწყება და ხანმოკლე მოქმედება სწრაფი მეტაბოლური ტრანსფორმაციის გამო. დორმიკუმის დაბალი ტოქსიურობა განსაზღვრავს ფართო თერაპიულ საზღვარს.

დორმიკუმს აქვს ძალიან სწრაფი სედაციური და საძილე მოქმედება. მას ასევე აქვს ანქსიოლიზური, ანტიკონვულსიური და მიორელაქსანტური მოქმედება.

ხანმოკლე ანტეროგრადული ამნეზია (პაციენტებს არ ახსოვს წამლის მაქსიმალური აქტივობის ფაზის დროს განვითარებული მოვლენები) თან სდევს ინტრამუსკულარულ და ინტრავენურ გამოყენებას.

### **კლინიკური ეფექტურობა**

პაციენტებში ჩატარებული კლინიკური კვლევები ადასტურებს ინტრავენური და რექტალური დორმიკუმის დანიშვნის ჩვენებებს იხ. თავი *ჩვენებები და გამოყენება*.

### **ფარმაკოკინეტიკა**

#### **შეწოვა**

*შეწოვა ინტრამუსკულარულ ინექციის შემდეგ*

მიდაზოლამის შეწოვა კუნთოვან ქსოვილში არის სწრაფი და სრული. პლაზმის პიკური კონცენტრაცია დგება 30 წთ–ში. აბსოლუტური ბიოშელწევადობა 90%–ია.

*შეწოვა რექტალური მიღების შემდეგ*

მიდაზოლამის აბსორბცია რეგტალური გამოყენების შემდეგ სწრაფია. პლაზმის პიკური კონცენტრაცია დაახ. 30 წუთში დგება. აბსოლიტური ბიოშელწევადობა დაახ. 50%-ია.

### **განაწილება**

დორმიკუმის ინტრავენური გამოყენების დროს, პლაზმური კონცენტრაციის მრუდი აჩვენებს განაწილების ერთ ან ორ დამოუკიდებელ ფაზას. განაწილების მოცულობა სტაბილურ მდგომარეობაში 0,7–1,2 ლ/კგ-ია. მიდაზოლამის 96–98% პლაზმის პროტეინებთან არის შეკავშირებული. მიდაზოლამი ნელა, მაგრამ უმნიშვნელო რაოდენობით გადადის თავ-ზეურგტვინის სითხეში.

ადამიანებში, მიდაზოლამი ნელა გადადის პლაცენტარულ ბარიერში და ნაყოფის ცირკულაციაში ხვდება. ნახევარიდან ერთ საათამდე დროში 15 მგ პერორალური დოზირებიდან ფეტალურ სისხლში და დედის სისხლში კონცენტრაციების თანაფარდობა 0,6–1,0 იყო. მიდაზოლამის და მისი მთავარი მეტაბოლიტის ნახევრად გამოყოფა ახალშობილებში დაახ. 6,3 საათია. ადამიანებში, მიდაზოლამის მცირე რაოდენობა ასევე აღმოჩენილია ძუძუს რძეში.

### **მეტაბოლიზმი**

მიდაზოლამი თითქმის მთლიანად გამოიყოფა ბიოტრანსფორმაციით. შარდში მიღებული დოზის მხოლოდ 1%-ია აღმოჩენილი უცვლელი სახით. მიდაზოლამის ჰიდროქსილირება ხდება P450 3A4 იზოენზიმებით. ძირითად მეტაბოლიტს პლაზმაში და შარდში წარმოადგენს  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინდაზოლამი.  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინდაზოლამის პლაზმური კონცენტრაცია მშობელი ნაერთის კონცენტრაციის 12 %-ს შეადგენს. ღვიძლის მიერ გამოყოფილი დოზის ფრაქცია დაახ. 30–60%-ს შეადგენს. მეტაბოლიტის ნახევრად გამოყოფა 1 სთ-ზე ნაკლებია;  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინდაზოლამი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია, მაგრამ მინიმალურად მონაწილეობს (დაახ. 10%) ინტრავენურად დანიშნული მიდაზოლამის მოქმედებაში. მიდაზოლამის ოქსიდაციური მეტაბოლიზმის გენეტიკური პოლიმორფიზმი დადასტურებული არ არის. (იხ. თავი *ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები*).

### **გამოყოფა**

ჯანმრთელ მოხალისეებში, ნახევარ გამოყოფის დრო 1,5–3,5 საათია. პლაზმის კლირენსი 300–500 მლ/წთ-ს შორის მერყეობს; დოზის 60–80 % გამოიყოფა შარდით  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინდაზოლამის კონიუგირებული გლუკურონიდის ფორმით. შარდში დოზის მხოლოდ 1 %-ია აღმოჩენილი უცვლელი ფორმით. მეტაბოლიტის ნახევრად გამოყოფის დრო 1 საათზე ნაკლებია. ინტრავენური გადასხმით მიდაზოლამის მიღების და ბოლუს ინექციის დროს გამოყოფის კინეტიკა არ განსხვავდება.

### **ფარმაკოკინეტიკა პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფებში**

#### *ხანდაზმულები*

60 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში, ნახევრად-გამოყოფის დროს გაოთხმაგებულია.

### *ბავშვები*

რექტალური გამოყენების დროს მიდაზოლამის შეწოვა ბავშვებში და მოზრდილებში მსგავსია, მაგრამ ბიომეღწევადობა ნაკლებია (5–18 %-ით). თუმცა, ნახევრად გამოყოფის დრო ( $t_{1/2}$ ) 3–10 წლის ასაკის ბავშვებში ინტრავენური შეყვანის შემდეგ მოზრდილებთან შედარებით ნაკლებია (1.0–1.5 სთ). ეს განსხვავება თავსებადია ბავშვებში გაზრდილ მეტაბოლურ კლირენსთან.

### *ახალშობილები*

არადროულ ჩვილებში და ახალშობილებში, საშუალო ნახევარ გამოყოფის დრო 6–12 საათია, სავარაუდოთ ღვიძლის უმწიფრობის გამო; კლირენსი დაქვეითებულია (იხ. თავი *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*)

### *ჭარბი წონის მქონე პაციენტები*

საშუალო ნახევარ დაშლის დრო ჭარბწონიანებში ნორმალურ წონიანებთან შედარებით მეტია (8.4 vs 2.7 h). ამის მიზეზი სხეულის წონის გათვალისწინებით კორექტირებული დისტრიბუციის დაახ. 50%-იანი ზრდაა. კლირენსი ჭარბწონიანებში და ნორმალურ-წონიანებში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება.

### *ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტები*

ციროზის მქონე პაციენტებში, ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით, ნახევარ-გამოყოფის დრო მეტია და კლირენსი ნაკლებია (იხ. თავი *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

### *თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტები*

პაციენტებში თირკმლის ქრონიკული უკმარისობით ნახევარ დაშლა ჯანმრთელი პაციენტების მსგავსია. თუმცა, ნაჩვენებია, რომ შესაძლებელია  $\alpha$ -ჰიდროქსიმინდაზოლამის აკუმულაცია და მიდაზოლამის კლინიკური მოქმედების გაძლიერება (იხ. თავი *პოზოლოგია და გამოყენების წესი, დოზირების განსაკუთრებული ინტრუქციები და განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

### *პაციენტები კრიტიკულ მდგომარეობებში*

ნახევარ გამოყოფა ტერმინალურ მდგომარეობებში მყოფ პაციენტებში გახანგრძლივებულია.

### *გულის უკმარისობის მქონე პაციენტები*

პაციენტებში გულის უკმარისობით ნახევარ-დაშლის დრო ჯანმრთელ ინდივიდებთან შედარებით გაზრდილია (იხ. თავი *განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*)

### **უსაფრთხოების პრეკლინიკური მონაცემები**

### **მუტაგენობის და კარცინოგენობის პოტენციალი**

თაგვების და ვირთაგვების ხანგრძლივ კვლევებში დაფიქსირებულია ღვიძლის და ფარისებრი ჯირკვლის სიმსივნეები. კონსუსუსის მიხედვით ამ მონაცემების ექსტრაპოლირება ადამიანებზე არ შეიძლება.

*in vitro* და *in vivo* გენოტოქსიურობის კვლევების მიხედვით მიდაზოლამის გაოყენებისას მუტაგენური, კლასტოგენური და ანეუგენური ეფექტები მოსალოდნელი არ არის.

### **რეპროდუქციული ტოქსიკოლოგია**

სხვა ბენზოდიაზეპინების მსგავსად, მიდაზოლამი გადის პლაცენტარულ ბარიერში.

### **ტერატოგენობა**

ვირთაგვებში და თაგვებში კვლევისას მიდაზოლამის ტერატოგენურობა არ გამოვლენილა.

თუმცა, ბენზოდიაზეპინების ექსპოზიციის შემდეგ მდედრების შთამომავლობაში დაფიქსირებულია ქცევის ცვლილებები.

### **ფარმაცევტული მახასიათებლები**

#### **შეუთავსებლობა**

მიდაზოლამი ილექება ნატრიუმი ბიკარბონატთან.

არ შეიძლება ამ სმედიცინო პროდუქტის შერევა სხვა მედიკამენტებთან. გამონაკლისები ჩამოთვლილია თავში *მომზადებასთან და მოპყრობასთან დაკავშირებული განსაკუთრებული ინსტრუქციები*.

#### **შენახვის ვადა**

მეტიკამენტის გამოყენება შეფუთვაზე მითითებული ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ არ შეიძლება..

საინფუზიო ხსნარები (იხ. თავი *მომზადებასთან და მოპყრობასთან დაკავშირებული განსაკუთრებული ინსტრუქციები*) ოთახის ტემპერატურაზე ფიზიკურად და ქიმიურად სტაბილურია 24 საათის განმავლობაში (ან 3 დღე 5°C ტემპერატურაზე).

#### **შენახვის განსაკუთრებული ზომები**

შეინახეთ ორიგინალურ შეფუთვაში 15–30°C ტემპერატურაზე, სინათლისგან დაცულ ადგილას.

#### **მომზადებასთან და მოპყრობასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები**

*შეუთავსებლობა საინფუზიო ხსნარებთან:* დორმიკუმის ხსნარის განზავება შეიძლება 0,9% ნატრიუმის ქლორიდის, 5% და 10 % გლუკოზის, 5% ლევულოზას, რინგერის და ჰარტმანის ხსნარებთან შემდეგი თანაფარდობით: 15 მგ მიდაზოლამი 100–1000 მლ საინფუზიო ხსნართან. ეს ხსნარები ოთახის ტემპერატურაზე ფიზიკურად და ქიმიურად სტაბილურია 24 საათის განმავლობაში (ან 3 დღე 5°C ტემპერატურაზე).



არ შეიძლება დორმიკუმის განზავება გლუკოზის საინექციო ხსნარებში რომელიც შეიცავს 6 % მაკროდექს ან ალკალინს.

დორმიკუმის ამპულები არის ერთჯერადი გამოყენების. გადაადგმეთ გამოუყენებელი პროდუქტი.

შეამოწმეთ ხსნარი გამოყენების წინ. შეიძლება მხოლოდ გამჭვირვალე ხსნარის გამოყენება, თავი აარიდეთ ნაწილაკების შემცველი ხსნარის გამოყენებას.

#### *რექტალური გამოყენება*

ამპულის ხსნარის რექტალური გამოყენებისთვის, პლასტიკური აპლიკატორი (რექტალური აპლიკატორი) უნდა მოერგოს შპრიცის თავს. იმ შემთხვევაში, როდესაც შესაყვანი მოცულოა ძალიან მცირეა, შესაძლებელია წყლის დამატება საბოლოო 10 მლ მოცულობამდე.

#### **ფორმები**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1 მლ ამპულა შეიცავს 5 მგ მიდაზოლამს  | 10 |
| 3 მლ ამპულა შეიცავს 15 მგ მიდაზოლამს | 5  |
| 5 მლ ამპულა შეიცავს 5 მგ მიდაზოლამს  | 10 |
| 10მლ ამპულა შეიცავს 50 მგ მიდაზოლამს | 5  |
| რექტალური აპლიკატორი                 | 50 |

მედიკამენტი შეინახეთ ბავებისგან დაცულ ადგილას

არაბ ჯანდაცვის მინისტრთა საბჭო

არაბ ფარმაცევტთა კავშირი

თებერვალი 2013

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche SA–ისთვის, Basel, Switzerland,

CENEXI SAS–ის მიერ, Fontenay-sous-Bois, France