

# პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია

**დორმიკუმი®**

მიდაზოლამი

**DORMICUM®**

Midazolam

## შემადგენლობა:

*აქტიური ნივთიერება:* მიდაზოლამის მალეატი

*ექსციპიენტები:*

დორმიკუმის ტაბლეტები 7.5 მგ: ექსციპიენტები შემოგარსული ტაბლეტებისათვის ლაქტოზით

დორმიკუმის ტაბლეტები 15 მგ: კოლორანტი E132 (ინდიგო კარმინი), ექსციპიენტები შემოგარსული ტაბლეტებისათვის ლაქტოზით

## ფარმაცევტული

### ფორმა და აქტიური ნივთიერების რაოდენობა ერთეულში

დორმიკუმის ტაბლეტები 7.5 მგ: თეთრი, ოვალური ფორმის შემოგარსული ტაბლეტები, 1 ტაბლეტი შეიცავს 7,5 მგ მიდაზოლამს.

დორმიკუმის ტაბლეტები 15 მგ: ღია ცისფერი, ოვალური ფორმის შემოგარსული ტაბლეტები, 1 ტაბლეტი შეიცავს 15 მგ მიდაზოლამს.

## ჩვენებები და პოტენციური გამოყენება

დორმიკუმი გამოიყენება, როგორც უძილობის ხანმოკლე დროით სამკურნალო საშუალება. როგორც ყველა საძილე საშუალება, იგი გამოყენებული უნდა იქნას მხოლოდ კლინიკურად მწვავე ფორმის უძილობის სამკურნალოდ.

უძილობა, ძნელად ჩაძინება, სირთულეები გამოღვიძების შემდეგ ძილის შებრუნებისას.

გამოიყენება, როგორც სედატიური საშუალება პრემედიკაციისათვის ქირურგიული ან დიაგნოსტიკური პროცედურების წინ.

## დოზირება და მიღების წესი

საერთოდ, პაციენტს უნდა მიეცეს უმცირესი ეფექტური დოზა შეძლებისდაგვარად ხანმოკლე დროის პერიოდში. არ არის ნაჩვენები წამლის მიღების უეცარი შეწყვეტა.

### ნორმალური დოზა

სტანდარტული დოზა მოზრდილთათვის არის 7,5-დან 15 მგ-მდე. ბავშვებსა და მოზარდებში სედაციის და პრემედიკაციის დროს დორმიკუმის რეკომენდებული დოზაა 0.2-0.5 მგ/კგ წონაზე (მაქსიმალური დასაშვები დოზა 20მგ).

### სპეციალური მითითებები დოზის შესახებ

მოხუცებულ და დასუსტებულ ავადმყოფებში რეკომენდებულია დორმიკუმის დანიშვნა დოზით 7,5მგ. დორმიკუმის სედაციური ეფექტი მეტად გამოხატულია ხანდაზმულ პაციენტებში, შესაძლებელია მათში გაიზარდოს ცირკულატორული და რესპირატორული დეპრესიის რისკმა. ამიტომ, დორმიკუმი სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს ხანდაზმულ პაციენტებს და საჭიროების შემთხვევაში უპირატესობა მიენიჭოს დაბალ დოზას.

ასევე სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული დორმიკუმი ავადმყოფებში თირკმელების და ღვიძლის ფუნქციის დარღვევით და, საჭიროების შემთხვევაში უპირატესობა მიენიჭოს დაბალ დოზას: მკურნალობა შეიძლება დაიწყოს ნახევარი 7,5 მგ ტაბლეტით. თირკმლის მწვავე

უკმარისობის შემთხვევაში შესაძლებელია მოხდეს მიდაზოლამის ძირითადი მეტაბოლიტის (1'-ჰიდროქსიმინდაზოლამის გლუკურონიდის) აკუმულირება, რამაც შესაძლებელია გამოიწვიოს ღრმა და ხანგრძლივი სედაცია, მათ შორის ცირკულატორული და რესპირატორული დეპრესია.

7,5მგ დორმიკუმში, როგორც წესი, საკმარისია სიტუაციური უძილობის დასაძლევად.

ზემთ მითითებული დოზა შეიძლება გაიზარდოს მაქსიმუმ 15მგ-მდე, თუკი რეკომენდებული დოზა ან სხვა ღონისძიებები, როგორებიცაა ძილის ჰიგიენის გაუმჯობესება ან უძილობის გამომწვევი დაავადებების მკურნალობა, დადებით შედეგს არ იძლევა.

ზრდასრულ ადამიანებში პრემედიკაციის დროს პრეპარატი ინიშნება პერორალურად, დოზით 7,5-15მგ პროცედურამდე 30-60 წუთით ადრე, თუკი პრეპარატის პარენტერალურ შეყვანას არ მიენიჭება უპირატესობა (იხ. „დორმიკუმის ამჟღავნება“).

### **მიღების წესი და გამოყენების ხანგრძლივობა**

რამდენადაც დორმიკუმში ხასიათდება სწრაფი მოქმედებით, იგი ინიშნება უშუალოდ ძილის წინ, ტაბლეტები მიიღება მთლიანად, წყალთან ერთად.

დორმიკუმის მიღება შესაძლებელია დღის ნებისმიერ მონაკვეთში, იგი უზრუნველყოფს უწყვეტ ძილს სულ მცირე 7-8 საათის ხანგრძლივობით. გაითვალისწინეთ, რომ შესაძლებელია აღმოცენდეს რეტროგრადული ამნეზია (იხ. „არასასურველი მოვლენები“).

მკურნალობა ყველა შემთხვევაში იწყება უმცირესი რეკომენდებული დოზით. მაქსიმალური რეკომენდებული დოზის გადამეტება არ შეიძლება, რადგან ამ შემთხვევაში შესაძლოა განვითარდეს გვერდითი მოვლენები ცენტრალურ ნერვული სისტემის მხრივ, მათ შორის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცირკულატორული და რესპირატორული დეპრესია.

სასურველია მკურნალობის ხანგრძლივობა იყოს შეძლებისდაგვარად ხანმოკლე, როგორც წესი, არ უნდა გადააჭარბოს ორ კვირას. რიგ შემთხვევებში შესაძლოა აუცილებელი გახდეს უფრო გრძელვადიანი მკურნალობა, რაც განსაკუთრებული სიფრთხილის გამოჩენას საჭიროებს.

მკურნალობის დასრულებისას, დორმიკუმის დოზა უნდა თანდათან შემცირდეს. შემცირების პროცესი ინდივიდუალურია თითოეული პაციენტისათვის.

### **წინააღმდეგვენებები**

- ჰიპერმგრძობელობა ბენზოდიაზეპინების ან ქვეთავში „შემადგენლობა“ ჩამოთვლილი მისი რომელიმე ექსციპიენტის მიმართ;
- მწვავე რესპირატორული უკმარისობა;
- ძილის დარღვევები ბავშვებსა და მოზრდილებში (18 წლამდე) ;
- ღვიძლის მძიმე უკმარისობა;
- მთხინობა;
- ძილის აპნოეს სინდრომი;
- ერთდროული მკურნალობა დორმიკუმით და კეტოკონაზოლით, იტრაკონაზოლით, ვორიკონაზოლით და აივ (HIV) პროტეაზას ინჰიბიტორებით, მათ შორის რიტონავირის შემცველი პროტეაზას ინჰიბიტორების კომბინაციით (იხ. „ურთიერთქმედება“)

### **გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

დორმიკუმში მონოთერაპიის სახით არ უნდა იქნას გამოყენებული ფსიქოზთან და დეპრესიასთან დაკავშირებული ძილის დარღვევების სამკურნალოდ (ასეთ დროს არსებობს სუიციდის რისკი). ასეთ შემთხვევებში უპირატესობა ენიჭება ძირითადი დაავადების მკურნალობას.

განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს ბენზოდიაზეპინები ნარკოტიკული საშუალებების და/ან ალკოჰოლის ჭარბ მომხმარებლებში.

ისევე, როგორც სხვა სედატიური საშუალებების შემთხვევაში, სიფრთხილით უნდა შეირჩეს დორმიკუმის დოზა თავის ტვინის ორგანული დაავადებების და სუნთქვის უკმარისობის დროს, სუსტი ზოგადი ჯანმრთელობის მქონე და სტრესულ მდგომარეობაში მყოფ პირებში (წამლისადმი მომატებული მგრძობელობის გამო).

პერორალური გზით მიდაზოლამის მიღება კეტოკონაზოლთან, ნეფაზოდონთან, ფლუკონაზოლთან ან ერთრომიცინთან ერთად რეკომენდებული არ არის (იხ. „ურთიერთქმედება“)

პრეპარატის ელიმინაცია შეიძლება შეყოვნდეს მისი კომბინირებისას ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედ პრეპარატებთან და ღვიძლის ფერმენტების ინჰიბიტორებთან (კერძოდ ციტოქრომი P450 3A), როგორცაა ერთრომიცინი, საქვინავირი, ციმეტიდინი ან ნეფაზოდონი (იხ. „წინააღმდეგვებები“ და „ურთიერთქმედება“). ასეთ დროს მიდაზოლამის დოზა ყურადღებით უნდა შეირჩეს: უნდა შემცირდეს ერთრომიცინის, დილთიაზემის, ვერაპამილისა და საქვინავირის შემთხვევაში და უნდა გაიზარდოს კარბამაზეპინის, ფენიტონისა და რიფამპიცინის შემთხვევაში (იხ. „ურთიერთქმედება“)

პაციენტი გაფრთხილებული უნდა იყოს, რომ დორმიკუმის მკურნალობისას ალკოჰოლის მიღება დაუშვებელია, რადგან ურთიერთქმედებამ შეიძლება გააძლიეროს ორივე წამლის არასასურველი მოვლენები.

რამდენადაც დორმიკუმისა და ალკოჰოლის, ასევე დორმიკუმისა და სხვა წამლების ურთიერთქმედება ზეგავლენას ახდენს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე და ნორმალურ ქცევაზე, ამ წამლით მკურნალობისას საჭიროა ალკოჰოლის მიღებისგან თავის შეკავება. ასევე თავიდან უნდა იქნას აცილებული დორმიკუმის გამოყენება იმ პაციენტებში, რომლებიც ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედების მქონე სხვა წამლებით მკურნალობენ (იხ. „ურთიერთქმედება“).

### *ტოლერანტობა*

ხანმოკლე მოქმედების ბენზოდიაზეპინების რამდენიმე კვირის განმავლობაში განმეორებითი მიღებისას, შესაძლოა ადგილი ჰქონდეს ჰიპნოტური ეფექტის ერთგვარ შემცირებას.

### *ძილის დარღვევის რიკოშეტი*

დორმიკუმით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ შეიძლება განვითარდეს ძილის დარღვევის რეციდივი, რომელიც შეიძლება უფრო გამოხატული იყოს, ვიდრე მკურნალობის დაწყებამდე (ე.წ. „ძილის დარღვევის რიკოშეტი“). ზოგადად, ძილის დარღვევის რიკოშეტი გარდამავალია, მაგრამ შეიძლება ასოცირებული იყოს სხვა სიმპტომებთან, როგორებიცაა ხასიათის ცვალებადობა, შფოთვა, აგზნება. ამიტომ, დორმიკუმის დოზის შემცირება უნდა მოხდეს თანდათანობით.

### *ამნეზია*

დორმიკუმმა შეიძლება გამოიწვიოს ანტეროგრადული ამნეზია, რომელიც, როგორც წესი, ვლინდება წამლის მიღებიდან პირველი რამოდენიმე საათის განმავლობაში. ამგვარი ამნეზიის აღმოცენების

რისკის შემცირებისათვის პაციენტს უნდა ჰქონდეს საშუალება, რომ წამლის მიღების შემდეგ უწყვეტად იძინოს 7-8 საათი.

### *რეზიდუალური მოვლენები*

სენსიტიურო ფარამაკოლოგიური მეთოდების გამოყენებით ჩატარებულმა კლინიკურმა კვლევებმა დაადასტურა, რომ რეზიდუალური მოვლენები არ შეიმჩნევა, თუკი პერორალურად მიღებული დორმიკუმის დოზა არ აღემატება 15მგ/დღეში და პაციენტს აქვს საშუალება უწყვეტად იძინოს 7-8 საათის განმავლობაში.

### *ფსიქიატრიული და პარადოქსული რეაქციები*

ბენზოდიაზეპინებით მკურნალობის დროს შეიძლება გამოვლინდეს პარადოქსული რეაქციები. ეს რეაქციები მოიცავს აგზნებას, აჟიტირებას, გაღიზიანებას და აგრესიულობას, უფრო იშვიათად გვხვდება დელუზიური იდეები, ბრაზიანობა, ღამის კოშმარები, ჰალუცინაციები, ფსიქოზი, უჩვეულო ქცევა და სხვა არასასურველი ქცევითი დარღვევები. მსგავსი რეაქციების აღმოცენებისას მკურნალობა უნდა შეწყდეს. ეს რეაქციები უფრო ხშირია ხანდაზმულ პაციენტებში და ბავშვებში.

### *პაციენტთა განსაკუთრებული ჯგუფები*

ხანდაზმულ და/ან დასუსტებულ პაციენტებში და, ასევე, სუნთქვის და გულსისხლძარღვთა უკმარისობის შემთხვევაში, დორმიკუმის უნდა დაინიშნოს დოზით 7,5 მგ. ისეთი არასასურველი მოვლენების, როგორებიცაა რესპირატორული და ცირკულატორული დეპრესია, განვითარების შესაძლებლობა მატულობს ამ პაციენტებში მიდაზოლამის დანიშვნისას. ამიტომ უნდა დაინიშნოს განსაკუთრებული სიფრთხილით და, საჭიროების შემთხვევაში, უპირატესობა მიენიჭოს დაბალ დოზას.

### *პაციენტები ღვიძლის დაზიანებით*

ფარმაკოკინეტიკური ცვლილებების გათვალისწინებით (ნახევრად დაშლის დროის გახანგრძლივება, ბიშათვისებადობის გაზრდა) დორმიკუმის სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს ღვიძლის დაზიანების მქონე პაციენტებში.

### *ჭარბი წონის მქონე პაციენტები*

მიდაზოლამის განაწილების მოცულობა მატულობს ჭარბი წონის მქონე პაციენტებში, რაც გამოიხატება ნახევარ-დაშლის დროის გახანგრძლივებით. ეს საჭიროებს ამ პაციენტების ხანგრძლივ მონიტორინგს ჩატარებული ქირურგიული ჩარევის შემდეგ.

### *დორმიკუმის და ალკოჰოლის / ცნს-ს დამთრგუნველი საშუალებების ერთდროული გამოყენება*

უნდა მოვერიდოთ დორმიკუმის და ალკოჰოლის / ცნს-ს დამთრგუნველი საშუალებების ერთდროულ გამოყენებას. მსგავსმა კომბინაციამ შეიძლება გააძლიეროს დორმიკუმის კლინიკური ეფექტი და გამოიწვიოს ღრმა სედაცია და კლინიკურად მნიშვნელოვანი რესპირატორული და/ან კარდიოვასკულური დეპრესია (იხ. „ურთიერთქმედება“).

## *ალკოჰოლის ან ნარკოტიკული საშუალებების ჭარბი გამოყენების ანამნეზი*

განსაკუთრებული სიფრთხილის გამოჩენაა საჭირო დორმიკუმის გამოყენებისას ალკოჰოლის, ან რეცეპტული ან კუსტარული ნარკოტიკული საშუალებების ჭარბი გამოყენების ანამნეზის მქონე პირებში.

*დორმიკუმის და ისეთი ნივთიერებების ერთდროული გამოყენება, რომლებიც გავლენას ახდენენ CYP3A4-ს აქტივობაზე*

დორმიკუმის და ისეთი ნივთიერებების ერთდროული გამოყენება, რომლებიც თრგუნავენ ან აინდუცირებენ CYP3A4-ს, გავლენას ახდენს მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკაზე. შედეგად, კლინიკური და არასასურველი მოვლენები შეიძლება გაძლიერდეს ან შემცირდეს.

### *დამოკიდებულება*

ბენზოდიაზეპინის მიღებამ შესაძლოა გამოიწვიოს მასზე ფიზიკური დამოკიდებულება. ეს რისკი იზრდება ხანგრძლივი მკურნალობისას, მაღალი დოზებით მიღებისას და წამალზე დამოკიდებულების მიდრეკილების მქონე პაციენტებში ალკოჰოლის და/ან ნარკოტიკული საშუალებების ჭარბი გამოყენების ანამნეზით. მოხსნის სიმპტომების წარმოშობის პერიოდი, მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ რამდენიმე საათიდან ერთ კვირამდე ან უფრო ხანგრძლივ დრომდე ცვალებადობს, რაც ნივთიერების მოქმედების ხანგრძლივობაზეა დამოკიდებული.

წამალზე დამოკიდებულების რისკის მინიმიზაციისათვის, პაციენტებს ბენზოდიაზეპინები უნდა დაენიშნოთ მხოლოდ მდგომარეობის სათანადო შეფასების შემდეგ, და ისიც, ხანმოკლე დროით. (არაუმეტეს ორი კვირისა, როგორც სხვა ჰიპნოტური საშუალებების შემთხვევაში). ამ წამლით მკურნალობის გახანგრძლივების საჭიროება ასევე ჯეროვნად უნდა შეფასდეს. აღნიშნულზე მეტი პერიოდით მკურნალობის კურსის დანიშვნა ნაჩვენებია მხოლოდ კონკრეტულ შემთხვევებში, პაციენტების ინდივიდუალური მდგომარეობის მიხედვით (მაგ. პანიკური მდგომარეობა). ასეთ შემთხვევებშიც კი არ არის ნათლად ცნობილი, თუ რამდენად სჭარბობს მკურნალობის გახანგრძლივებით მიღებული სარგებელი რისკს.

ნებისმიერ შემთხვევაში, წამლის მოხსნის სიმპტომების განვითარების თავიდან ასაცილებლად, მკურნალობა უნდა შეწყდეს თანდათანობით, დოზის შემცირებით. თუკი, პაციენტს მაინც გამოუვლინდა წამლის მოხსნის სიმპტომები, ის საჭიროებს სამედიცინო მეთვალყურეობას და მენეჯმენტს.

### *მოხსნის სიმპტომები*

მოხსნის სიმპტომები შეიძლება გამოხატული იქნეს თავის ტკივილით, კუნთების ტკივილით, ექსტრემალური აღზნებით, დაძაბული მდგომარეობით, ნევროზულობით, არეულობით და მომატებული მგრძნობელობით. იშვიათი შემთხვევები ასევე შეიძლება გამოვლინდეს ეპოზოდური დისპერსონილიზაციისა და დისრეალიზაციის, ყურებში ხმაურის და კანკალის, მგრძნობელობის დაკარგვის, სინათლეზე მომატებული მგრძნობელობის, ჰალუცინაციისა და კრუნჩხვების შემთხვევები.

ვინაიდან უეცარი მოხსნისას იზრდება მოხსნის სიმპტომების განვითარების რისკი, საჭიროა პრეპარატის მოხსნა მოხდეს დოზის თანდათანობით შემცირებით.

ხანმოკლე გამოყენების შემთხვევაშიც კი, პრეპარატის მოხსნისას შესაძლებელია განვითარდეს ძილის მოშლის რეციდივი და ძილის ხანმოკლე დარღვევები. ამ მოვლენის თავიდან ასარიდებლად რეკომენდირებულია დოზის ეტაპობრივი შემცირება.

### *ლაქტოზას აუტანლობა*

დორმიკუმის შემოგარსული აბი შეიცავს ლაქტოზას. აბი არ უნდა მიიღონ ისეთი იშვიათი მემკვიდრული დაავადების მქონე პაციენტებმა, რომელთაც აღენიშნებათ გალაქტოზას აუტანლობა (ლაქტაზის უკმარისობა ან გლუკოზა-გალაქტოზას მალაბსორბცია).

## **სხვა წამლებთან ურთიერთქმედება**

### *სხვადასხვა წამლების ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება*

მიდაზოლამი მეტაბოლიზდება უმთავრესად ციტოქრომ P450-ს იზოფერმენტით CYP3A4.

CYP3A4-ს მოდულატორებმა შესაძლოა ზეგავლენა იქონიონ მიდაზოლამის კონცენტრაციაზე შრატში და შესაბამისად, განაპირობონ კლინიკური ეფექტები. CYP3A4-ს ინჰიბიტორთან ერთად დანიშვნამ შესაძლოა გამოიწვიოს პერორალურად მიღებული მიდაზოლამის კლინიკური ეფექტების გაძლიერება და გახანგრძლივება, და საჭირო გახდეს მიდაზოლამის დოზის შემცირება. საწინააღმდეგოდ, მიდაზოლამის და CYP3A4-ს ინდუქტორის ერთდროულმა მიღებამ შეიძლება შეამციროს და შეამოკლოს კლინიკური ეფექტი და საჭირო გახდეს მიდაზოლამის დოზის მომატება.

CYP3A4-ს მოდულატორის დანიშვნის შემდეგ, CYP3A4-ს ინდუქციის და შეუქცევადი ინჰიბიციის (ე.წ. მექანიზმზე დაფუძნებული ინჰიბიცია) შემთხვევაში, მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკური ეფექტი შეიძლება შენარჩუნდეს რამოდენიმე დღის ან კვირის განმავლობაში. CYP3A4-ს მოდულატორებს მიეკუთვნებიან კლარიტრომიცინი, ერითრომიცინი, აივ (HIV) პროტეაზას ინჰიბიტორი, ვერაპამილი და დილთიაზემი.

ეთილენესტრადიოლის/ნორგესტერლის ჯგუფის ორალურ კონტრაცეპტივებთან ერთად დანიშვნისას (მექანიზმზე დაფუძნებული ინჰიბიცია), მიდაზოლამის ექსპოზიცია უმნიშვნელოდ იცვლება.

### *CYP3A4-ის ინჰიბიტორების კლასიფიკაცია*

CYP3A4-ის ინჰიბიტორები შეიძლება დაიყოს დამთრგუნველი ეფექტის სიძლიერის და კლინიკური ეფექტების ცვლილების ხარისხის მიხედვით, მიდაზოლამის ტაბლეტებთან ერთად გამოყენების შემთხვევაში.

ძალიან ძლიერი ინჰიბიტორები: მიდაზოლამის AUC-ის კოეფიციენტი ათზე მეტით იზრდება, ხოლო  $C_{max}$ -ის კოეფიციენტი სამზე მეტით.

ამ კატეგორიას მიეკუთვნებიან შემდეგი წამლები: კეტოკონაზოლი, ინტრაკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, აივ (HIV) პროტეაზას ინჰიბიტორი, მათ შორის რიტონავირის შემცველი პროტეაზას ინჰიბიტორების კომბინაცია.

*ორალური მიდაზოლამის დანიშვნა CYP3A4-ის ძალიან ძლიერ ინჰიბიტორებთან კომბინაციაში უკუნაჩვენებია (იხ. „წინააღმდეგვებები“).*

ძალიან ძლიერი ინჰიბიტორები: მიდაზოლამის AUC-ის კოეფიციენტი ხუთი-ათით იზრდება, ხოლო  $C_{max}$ -ის კოეფიციენტი სამზე მეტით

ზომიერი სიძლიერის ინჰიბიტორები: მიდაზოლამის AUC-ის კოეფიციენტი ორი-ხუთით იზრდება, ხოლო  $C_{max}$ -ის კოეფიციენტი ორი-სამით.

ამ კატეგორიას მიეკუთვნებიან შემდეგი წამლები: ფლუკონაზოლი, კლარიტრომიცინი, ტელითრომიცინი, საქვინავირი, ერთრომიცინი, დილთიაზემი, ვერაპამილი, ნეფაზოდონი, აპრეპიტანტი და ტაბიმორელინი.

თუ დორმიკუმის ტაბლეტების დანიშვნის თავიდან აცილება ვერ ხერხდება პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ძლიერი ინჰიბიტორებით, მიდაზოლამის დოზა 50-75%-ით უნდა შემცირდეს.

მიდაზოლამის და CYP3A4-ის ძლიერ და ზომიერი სიძლიერის ინჰიბიტორების კომბინირებული მიღება საჭიროებს ყოველი კონკრეტული პაციენტის მდგომარეობის ჯეროვან შეფასებას და განსაკუთრებული ყურადღების გამოჩენას მიდაზოლამის პოტენციური გვერდითი მოვლენების მიმართ (იხ. „გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები“).

სუსტი ინჰიბიტორები: მიდაზოლამის AUC-ის კოეფიციენტის ზრდა მერყეობს 1,25-სა და ორზე ნაკლებს შორის, C<sub>max</sub>-ის კოეფიციენტის ზრდა მერყეობს 1,25-სა და ორზე ნაკლებს შორის.

ამ კატეგორიას მიეკუთვნება შემდეგი წამლები და მცენარეები: პოსაკონაზოლი, როქსიტრომიცინი, ციმეტიდინი, რანიტიდინი, ფლუვოქსამინი, ბიკალუტამიდი, პროპივერინი, გრეიპფრუტის წვენი, *Echinacea purpurea* და *Curcuma rhizome*.

მიდაზოლამის და CYP3A4-ის სუსტი ინჰიბიტორების ერთდროული მიღება, როგორც წესი, არ იწვევს მიდაზოლამის კლინიკური ეფექტების შესამჩნევ ცვლილებას.

### *CYP3A4-ის ინდუქტორები*

პაციენტები, რომლებიც ერთდროულად იღებენ მიდაზოლამს და CYP3A4-ის ინდუქტორებს, საჭიროებენ მიდაზოლამის მაღალ დოზებს, განსაკუთრებით მიდაზოლამის და CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორების კომბინირებული მიღებისას. ცნობილია, რომ CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორებია რიფამპინი, კარბამაზეპინი და ფენიტონი. პაციენტები, რომლებიც ჩამოთვლილ წამლებს ირებენ, საჭიროებენ მიდაზოლამის მაღალ დოზებს. CYP3A4-ის ზომიერი სიძლიერის ინდუქტორებია ეფავირენზი და მცენარე *Hypericum perforatum* (St John's wort).

### *სხვადასხვა წამლების ფარმაკოდინამიკური ურთიერთქმედება*

როგორც მოსალოდნელია, მიდაზოლამის და სხვა სედატიური/საძილე საშუალებების ერთდროული დანიშვნა აძლიერებს სედატიურ და საძილე ეფექტს. ასეთ სედატიური/საძილე საშუალებებს მიეკუთვნებიან: ალკოჰოლი, ოპიატები/ოპიოიდები (რომლებიც გამოიყენება ანალგეზიური, ხველის საწინააღმდეგო და ჩანაცვლებითი თერაპიისათვის), ანტიფსიქოტური მედიკამენტები, სხვა ბნეზოდიაზეპინები (რომლებიც გამოიყენება როგორც ანქსიოლიტიკები ან საძილე საშუალებები), ბარბიტურატები, კეტამინი, ეტომიდატი, სედატიური მოქმედების ანტიდეპრესანტები, ანტიჰისტამინური საშუალებები, ანტიეპილეფსიური და ცენტრალური მოქმედების ანტიჰიპერტენზიული წამლები. მიდაზოლამის და ჩამოთვლილი წამლების პოტენციური ეფექტი შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სამკურნალო მიზნით. ეს ეფექტები განსაკუთრებულ ყურადღებას საჭიროებენ მაღალი რისკის ჯგუფის პაციენტებში. ცალკეულ შემთხვევაში, ალკოჰოლის და დორმიკუმის კომბინაციამ შეიძლება წარმოშვას არაპროგნოზირებადი რეაქცია.

მიდაზოლამი ამცირებს საინჰალაციო საანესთეზიო საშუალებების მინიმალურ ალვეოლარულ კონცენტრაციას.

გაძლიერებული გვერდითი მოვლენები, როგორებიცაა სედაცია და კარდიოვასკულური დეპრესია, შეიძლება გამოვლინდეს მიდაზოლამის და ცენტრალური მოქმედების დეპრესანტების, მათ შორის ალკოჰოლის, ერთდროული მიღებისას. თავიდან უნდა იქნას აცილებული მიდაზოლამის და ალკოჰოლის ერთდროული მიღება. ცენტრალური მოქმედების დეპრესანტებთან, მათ შორის ალკოჰოლთან, დაკავშირებული გაფრთხილებების შესახებ იხილეთ ქვეთავი „დოზის გადაჭარბება“.

წამლებს, რომლებიც ზრდიან ღვიძილის დონეს და მეხსიერებას (როგორცაა ანტიჟოლინესთერაზას ინჰიბიტორი - ფიზოსტიგმინი), შეუძლიათ გააბათილონ მიდაზოლამის ძილის მომგვრელი ეფექტი. მსგავსად, 250 მგ კოფეინის მიღება ნაწილობრივ აბათილებს მიდაზოლამის სედატიურ ეფექტს.

## **ორსულობა და ლაქტაცია**

### **ორსულობა**

არსებობს აშკარა მტკიცებულებები, რომ ორსულობის პერიოდში ბენზოდიაზეპინის მიღება გარკვეულ რისკს უქმნის ნაყოფს. ამიტომ, აბსოლუტური აუცილებლობის გარეშე, დორმიკუმის მიღება ორსული პაციენტებისათვის, არ შეიძლება.

განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო იმ შემთხვევებში, როდესაც ქალი ბენზოდიაზეპინს იღებს ორსულობის ბოლო ტრიმესტრში ან დიდი დოზებით იღებს მშობიარობისას, რადგან ამან შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფში არტერიული ჰიპოტონია და გულისცემის დარღვევა, ხოლო ახალშობილში წოვის რეფლექსის სისუსტე, სუნთქვის დათრგუნვა, აქტივობის შემცირება, კუნთთა ტონუსის დაქვეითება (ზარმაცი ახალშობილის სინდრომი), მოხსნის სიმპტომები და ჰიპოთერმია.

ორსულობის დასაწყისში, ბენზოდიაზეპინების თერაპიული დოზებით მიღების შედეგად განვითარებული მალფორმაციების რისკი დაბალია. თუმცა, ზოგიერთი ეპიდემიოლოგიური კვლევის თანახმად, არსებობს სასის ნაპრალის განვითარების რისკი. აღწერილია მალფორმაციის და გონებრივი ჩამორჩენის შემთხვევები იმ ბავშვებში, რომლებიც პრენატალურ პერიოდში იმყოფებოდნენ ბენზოდიაზეპინების გადაჭარბებული დოზის ან ინქტოქსიკაციის ზეგავლენის ქვეშ. ბავშვებს, რომელთა დედებიც ორსულობის პერიოდში ხანგრძლივად იღებდნენ ბენზოდიაზეპინებს, შეიძლება ჩამოუყალიბდეთ ფიზიკური დამოკიდებულება. მშობიარობის შემდგომ პერიოდში, ასეთ ბავშვებს აღენიშნებათ წამლის მოხსნის სიმპტომები.

### **ლაქტაცია**

მიდაზოლამი გადადის დედის რძეში. ამიტომ, მისი გამოყენება ლაქტაციის პერიოდში არ შეიძლება.

## **ზეგავლენა ავტომანქანის მართვაზე და მექანიზმებთან მუშაობაზე**

დორმიკუმს გამოხატული ზეგავლენა აქვს ავტომანქანის მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის შესაძლებლობებზე.

პაციენტი ინფორმირებული უნდა იყოს, რომ არ მართოს ავტომანქანა და არ იმუშაოს მექანიზმებთან, სანამ სრულად არ აღსდგება მისი ღვიძილის დონე და რეაქციების სისხარტე. აქედან გამომდინარე, წამლის მიღებიდან 7-8 საათის განმავლობაში პაციენტებმა თავი უნდა შეიკავონ ავტომანქანის მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობისაგან.

## **არასასურველი მოვლენები**

მიდაზოლამით მკურნალობის პერიოდში მოსალოდნელია აღინიშნოს სისუსტე, რომელიც უმეტეს წილად გამოხატულია მკურნალობის დაწყებისას და, როგორც წესი, ქრება წამლის განმეორებითი მიღებისას.



გვერდითი მოვლენების გამო, ხანდაზმული პაციენტები ხშირად ეცემიან და აღენიშნებათ მოტეხილობები.

აღწერილია, დორმიკუმის ტაბლეტების მიღებასთან დაკავშირებული შემდეგი არასასურველი მოვლენები, რომლებიც ზალიან იშვიათია:

### **იმუნური სისტემა**

ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები.

#### **ფსიქიატრიული დარღვევები**

გონების დაბინდვა, ემოციური აშლილობა. ეს ნიშნები, უმეტეს წილად, გამოხატულია მკურნალობის დაწყებისას და, როგორც წესი, ქრება განმეორებითი მიღებისას.

ლიბიდოს დაქვეითების იშვიათი შემთხვევები.

ბენზოდიაზეპინებით მკურნალობისას შეიძლება გამოიყვანდეს მანამდე არსებული დეპრესია.

პარადოქსული რეაქციები: აგზნება, აჟიტირება, გონების დაბინდვა, აპათია, აგრესიულია, ბრაზიანობა, დელუზიური იდეები, ცუდი გუნება-განწყობილება, ღამის კომმარები, ჰალუცინაციები, ეიფორია, ფსიქოზი, შეუსაბამო ქცევა ან სხვა ქცევითი დარღვევები. თუკი მსგავსი პარადოქსული რეაქციები გამოვლინდა, წამალი უნდა მოიხსნას. მსგავსი რეაქციების განვითარების ალბათობა უფრო მაღალია ხანდაზმულებში.

დამოკიდებულების განვითარება: მიდაზოლამის თუნდაც თერაპიული დოზით ხანგრძლივი მიღებისას შესაძლებელია ფიზიკური დამოკიდებულების განვითარება. მიდაზოლამის მიღების უცარი შეწყვეტისას მოსალოდნელია მოხსნის სიმპტომების ან რიკოშეტის ფენომენის განვითარება: ინსომნიის რიკოშეტი, ხასიათის ცვალებადობა, შფოთვა, აგზნება, მათ შორის წამლის მოხსნით გამოწვეული კრუნჩხვები.

### **ნერვული სისტემა**

გახანგრძლივებული სედაცია, კრუნჩხვები (უფრო ხშირია დღენაკლულ ახალშობილებში და ჩვილებში, რომელთა დედებიც ორსულობის პერიოდში იღებდნენ მიდაზოლამს), დღის ძილიანობა, თავის ტკივილი, თავბრუ, ყურადღების დაქვეითება, ატაქსია, კანკალი, სტუპორი, ფსიქომოტორული აგზნება. ეს სიმპტომები, უმეტეს წილად, გამოხატულია მკურნალობის დაწყებისას და, როგორც წესი, ქრება წამლის განმეორებითი მიღებისას.

პრემედიკაციის მიზნით მიღებულმა მიდაზოლამმა შეიძლება ხელი შეუწყოს პოსტოპერაციულ სედაციას.

ანტეროგრადული ამნეზია შესაძლებელია აღმოცენდეს მიდაზოლამის თერაპიული დოზებით მიღებისას. ამნეზიის რისკი მატულობს დოზის მატების პროპორციულად. უჩვეულო ქცევა შეიძლება უკავშირდებოდეს ამნეზიას. ანტეროგრადული ამნეზია შეიძლება შენარჩუნდეს პროცედურის დასრულებამდე. აღწერილია გახანგრძლივებული ამნეზიის იზოლირებული შემთხვევებიც.

### **მხედველობის დარღვევები**

მხედველობის გაორება. უმეტეს წილად გამოხატულია მკურნალობის დაწყებისას და, როგორც წესი, ქრება წამლის განმეორებითი მიღებისას.

### **კარდიოლოგიური დარღვევები**

გულის უკმარისობა, მათ შორის გულის გაჩერება, აჩქარებული გულისცემა.

### **სისხლძარღვოვანი დარღვევები**

ჰიპოტენზია.

### **სასუნთქი ორგანოები**

სუნთქვის დათრგუნვა, რესპირატორული დისტრესი, სუნთქვის გაჩერება, ლარინგოსპაზმი. სიცოცხლისათვის საშიში დარღვევები მოსალოდნელია ძირითადად 60 წელს გადაცილებულ პაციენტებში, და გულისა და სუნთქვის უკმარისობის მქონე პირებში, განსაკუთრებით კი დორმიკუმის სწრაფი ინექციის ან მაღალი დოზის გამოყენების შემთხვევაში (იხ. „გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები“)

### **საჭმლის მომნელებელი სისტემის დარღვევები**

საჭმლის მომნელებელი სისტემის დარღვევები, გულისრევა, პირღებინება, ყაბზობა, პირის სიმშრალე, სლოკინი

### **კანის მხრივ დარღვევები**

ურტიკარია, გამონაყარი, ქავილი.

### **მვალ-სახსროვანი სისტემის დარღვევები**

კუნთების სისუსტე, რომელიც, უმეტეს წილად, გამოხატულია მკურნალობის დაწყებისას და, როგორც წესი, ქრება წამლის განმეორებითი მიღებისას.

## **დოზის გადაჭარბება**

### *სიმპტომები*

დორმიკუმის დოზის გადაჭარბების სიმპტომები ვლინდება თერაპიული ეფექტის გაძლიერებით (გონების დაბინდვა, ატაქსია, დიზართრია, ნისტაგმი). მხოლოდ დორმიკუმის დოზის გადაჭარბებით სიცოცხლისათვის საშიში გართულებები იშვიათად ვითარდება, თუმცა დოზის გადაჭარბება შეიძლება გამოვლინდეს არეფლექსიით, აპნოეთი, ჰიპოტენზიით, კარდიო-რესპირატორული დეპრესიით და კომით. კომა, ჩვეულებრივ, რამდენიმე საათი გრძელდება, მაგრამ შეიძლება გახანგრძლივდეს და მიიღოს ციკლური ხასიათი ხანდაზმულ პირებში. ბენზოდიაზეპინების რესპირატორული დეპრესიის ეფექტი უფრო მეტადაა გამოხატული სასუნთქი ორგანოების დაავადების მქონე პაციენტებში.

ბენზოდიაზეპინები აძლიერებენ ცენტრალური ნერვული სისტემის დეპრესანტების, მათ შორის, ალოკოპოლის, მოქმედებას.

### *მკურნალობა*

ბენზოდიაზეპინების ჯგუფის პრეპარატების დოზის გადაჭარბებისას საჭიროა პაციენტის სასიცოცხლო ფუნქციებზე დაკვირვება და პაციენტის მდგომარეობიდან გამომდინარე დამხმარე ღონისძიებების ჩატარება. პაციენტებს ბენზოდიაზეპინების კარდიო-რესპირატორულ და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მოქმედების გამო შეიძლება დასჭირდეთ სიმპტომური თერაპია. მიდაზოლამის ჭარბი დოზით პერორალურად მიღებისას საჭიროა მისი შეწოვის შემცირება, რის გამოც 1-2 საათის განმავლობაში ინიშნება აქტივირებული ნახშირი. აქტივირებული ნახშირის მიღებისას პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ძილიანობა, მთავარია სასუნთქი გზების გამავლობის უზრუნველყოფა. მიდაზოლამის სხვა პრეპარატებთან ერთად მიღებისას შეიძლება საჭირო გახდეს კუჭის ამორეცხვა, თუმცა ეს რუტინულ ღონისძიებას არ წარმოადგენს.

ცნს-ის ძლიერად დათრგუნვის შემთხვევაში გამოიყენება ბენზოდიაზეპინების ანტაგონისტი ფლუმაზენილი (ანექსატი®). ფლუმაზენილის გამოყენებისას აუცილებელია პაციენტის მდგომარეობის მკაცრი მონიტორინგი. ფლუმაზენილის ნახევრად დაშლის პერიოდი ხანმოკლეა და დაახლოებით ერთ საათს შეადგენს. ანექსატის შეყვანიდან მისი მოქმედების დასრულებამდე აუცილებელია პაციენტის მკაცრი მონიტორინგი. ფლუმაზენილი განსაკუთრებული სიფრთხილით გამოიყენება ისეთი პრეპარატების მიღებისას, რომლებიც ამცირებენ კრუნჩხვის განვითარების ზღურბლს (მაგ. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები). ანექსატის® გამოყენების შესახებ ინფორმაციისთვის იხ. მისი გამოყენების ინსტრუქცია.

## **ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები და ეფექტები**

**ათქ კოდი: N05CD08**

### **მოქმედების მექანიზმი**

დორმიკუმი არის ძილის მომგვრელი საშუალება, რომელიც ხასიათდება მოქმედების სწრაფი დაწყებით და ხანმოკლე დაყოვნებით ადამიანის ორგანიზმში.

ჩვეულებრივ, დორმიკუმის მიღების შემდეგ, ძილი ვითარდება 20 წუთზე ნაკლები დროის განმავლობაში და მისი ხანგრძლივობა შეესაბამება პაციენტის ასაკობრივ ნორმას. დორმიკუმს ასევე გააჩნია ანქსიოლიზური, ჰიპნოტური, ანტიკონვულსიური და მიორელაქსაციური ეფექტები. ერთჯერადი და/ან განმეორებითი მიღების შედეგად ის აღუწევს ფსიქომოტორულ ფუნქციას და იწვევს მინიმალურ ჰემოდინამიურ ცვლილებებს.

შესაფერისი ხანგრძლივობის ძილის მოგვრისათვის დორმიკუმის სათანადო დოზით ნამკურნალებ პაციენტებში არ არის შემჩნეული რეაქციების შესრულების დროის დარღვევა.

### **ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები**

დორმიკუმის აქტიური ნივთიერება მიდაზოლამი ბენზოდიასეპინის დერივატივია. თავისუფალ ფუძეს წარმოადგენს წყალში ძნელად ხსნადი ლიპოფილური ნივთიერება.

იმიდაზოლ-ბენზოდიასეპინის წრიულ სისტემაში მე-2 პოზიციაზე მყოფი ძირითადი აზოტი განაპირობებს დორმიკუმის აქტიური ინგრედიენტის მიერ მჟავებთან ურთიერთქმედებისას წყალში ხსნადი მარილების წარმოქმნას.

სწრაფი და ხანმოკლე მეტაბოლური ტრანსფორმაციის გამო დორმიკუმს ახასიათებს სწრაფი და ხანმოკლე ფარმაკოლოგიური მოქმედება. დაბალი ტოქსიურობის გამო მიდაზოლამს, ფართო თერაპიული გამოყენება აქვს.

სხვა ბენზოდიასეპინების მსგავსად, საფიქრებელია, რომ მიდაზოლამი არის გამა-ამინობუტირის მჟავის (GABA<sub>A</sub>) რეცეპტორების აგონისტი, და ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში GABA<sub>A</sub>-რეცეპტორების შებოჭვის შედეგად ავლენს თავის კლინიკურ ეფექტებს. ჰიპოთეზის თანახმად, ბენზოდიასეპინები არ ახდენენ GABA<sub>A</sub> რეცეპტორებს პირდაპირ აქტივირებას, ისინი მოქმედებენ ენდოგენურ ლიგანდებზე, მაგალითად, თავიანთი ეფექტების გამოსავლენად ისინი ურთიერთქმედებენ გამა-ამინობუტირის მჟავასთან. დორმიკუმს აქვს სწრაფი ძლიერი საძილე და დამამშვიდებელი მოქმედება. მიდაზოლამს გააჩნია ასევე შფოთვის საწინააღმდეგო (ანქსიოლიზური), კრუნჩხვების საწინააღმდეგო (ანტიკონვულსიური) და მიორელაქსაციური ეფექტები.

### **კლინიკური ეფექტურობა**

რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ და ძილის ლაბორატორიაში ჩატარებულმა სხვადასხვა დაკვირვებამ აჩვენეს, რომ დორმიკუმი უზრუნველყოფს სწრაფ ჩამინებას და ძილის სათანადო ხანგრძლივობას ისე, რომ არ ახდენს რაოდენობრივ გავლენას სწრაფი ძილის ფაზაზე (თვალის კაკლების სწრაფი მოძრაობის ფაზა (REM sleep)). გამოღვიძების ფაზა შემცირებულია და ძილს გააჩნია მეტად გამოხატული აღმდგენი (მალმომგვრელი) ეფექტი.

## **ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები**

### **შეწოვა**

პერორალური მიღების შემდეგ დორმიკუმი სწრაფად და სრულად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან.

აბების აბსოლუტური ბიოშელწევადობა მერყეობს 30-დან 50%-მდე. მიდაზოლამის ფარამაკოკინეტიკა არის ხაზოვანი ორალურად მიღებული დოზის 7,5-20 მგ ფარგლებში.

მიდაზოლამის აბის ერთჯერადი 15მგ დოზის მიღების შემდეგ, პიკური კონცენტრაცია პლაზმაში 70-120ნგ/მლ მიიღწევა დაახლოებით ერთ საათში. საკვების მიღება ერთი საათით ახანგრძლივებს პიკური პლაზმური კონცენტრაციის მიღწევის დროს (საკვებთან ერთად  $t_{max} = 1.7$  სთ; უზმოდ  $t_{max} = 1$  სთ), რაც მიუთითებს მიდაზოლამის შეწოვის შემცირებაზე. აბსორბციის ნახევრად დაშლის პერიოდია 5-20 წთ.

### **განაწილება**

მიდაზოლამის ქსოვილებში ისე სწრაფად ვრცელდება, რომ დისტრიბუციის ფაზა სრულდება პეროლარული მილებიდან 1-2 საათში. ინტრავენური მიღების შემდეგ დისტრიბუციის მოცულობა თანაბარი ფაზის დროს 0.7-1.2 ლ/კგ-ს შეადგენს. მიდაზოლამის 96-98% პლაზმის ცილებს უკავშირდება. მიდაზოლამი ცერებროსპინალურ სითხეში მცირე და უმნიშვნელო რაოდენობით გადადის.

ადამიანებში, მიდაზოლამი პლაცენტურ ბარიერს ნელა გადის და ხვდება ნაყოფის ცირკულაციაში. პერორალურად მიღებული 15მგ მიდაზოლამის შემთხვევაში, ნახევარ საათიდან ერთ საათამდე დროის მონაკვეთის შემდეგ, ჰიპლარის სისხლსა და დედის შრატს შორის თანაფარდობამ შეადგინა 0.6-1.0. ელიმინაციის ნახევარდაშლის პერიოდი ხალშობილებში შეადგენს 6,3 სთ-ს. მცირე რაოდენობით მიდაზოლამი გადადის დედის რძეშიც.

### **მეტაბოლიზმი**

მიდაზოლამის ელიმინაცია ძირითადად ბიოტრანსფორმაციის გზით ხდება. შეუცვლელი ნივთიერების სახით, შარდში აღმოჩენილია დოზის 1%-ზე ნაკლები. მიდაზოლამი ჰიდროქსილირდება ციტოქრომ P450-ს იზოფერმენტით CYP3A4. ორი იზოფერმენტი, CYP3A4 და CYP3A5 აქტიურად მონაწილეობენ მიდაზოლამის ოქსიდაციურ მეტაბოლიზმში ღვიძლში. მიდაზოლამის ორი მთავარი მეტაბოლიტი 1'-ჰიდროქსიმიდაზოლამი (ასევე ცნობილია როგორც ალფა-ჰიდროქსიმიდაზოლამი) და 4'-ჰიდროქსიმიდაზოლამი. ძირითად მეტაბოლიტს შარდსა და პლაზმაში 1'-ჰიდროქსიმიდაზოლამი წარმოადგენს. დოზის 60-80% გლუკურონშეკავშირებულია და 1'-ჰიდროქსიმიდაზოლამის კონიუგატის სახით გამოიყოფა შარდთან ერთად. მისი პლაზმური კონცენტრაცია შეადგენს 30-50%-ს. 1'-ჰიდროქსიმიდაზოლამი ფარმაკოლოგიურად აქტიურია და მნიშვნელოვნად (დაახლოებით 34%-ით) ამაღლებს ორალურად მიღებული მიდაზოლამის ეფექტურობას. მიდაზოლამის ოქსიდაციურ მეტაბოლიზმში გენეტიკური პოლიმორფიზმის რაიმე მტკიცებულება დადგენილი არ არის (იხ. „ურთიერთქმედება“)

### **ელიმინაცია**

ახალგაზრდა ჯანმრთელ მოხალისეთა ჯგუფში მიდაზოლამის ნახევრად დაშლის პერიოდი 1.5-2.5 სთ-ს შეადგენდა. მიდაზოლამის პლაზმური კლირენსი 300-500 მლ/წთ ფარგლებში მერყეობს. მიდაზოლამი ძირითადად თირკმელებით გამოიყოფა: მიდაზოლამის მიღებული დოზის დაახლოებით 60-80% გამოიყოფა შარდით გლუკურონიზებული ალფა-ჰიდროქსიმიდაზოლამის სახით, 1%-ზე ნაკლები კი უცვლელი სახით. მიდაზოლამის მეტაბოლიტის ნახევრად დაშლის პერიოდი 1 საათზე ნაკლებია.

### **ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციებში**

#### *ხანდაზმული ასაკი*

მოხალისეთა ჯგუფის 60 წელზე მეტი ასაკის მამაკაცებში მიდაზოლამის ნახევრად დაშლის პერიოდი მნიშვნელოვნად უფრო ხანგრძლივი იყო (დაახლოებით 2,5-ით) ახალგაზრდა ასაკის მამაკაცებთან შედარებით. მოხალისეთა ჯგუფის ხანდაზმულ მამაკაცებში მიდაზოლამის კლირენსი შესამჩნევად შემცირებული იყო, აბის ბიოშეღწევადობა კი მნიშვნელოვნად მომატებული. ამასთანავე, მნიშვნელოვანი განსხვავება არ იყო ნანახი ხანდაზმული ასაკის ქალების მოხალისეთა ჯგუფში ახალგაზრდებთან შედარებით.

### *ღვიძლის უკმარისობა*

მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკა მნიშვნელოვნად იცვლება ღვიძლის ქრონიკული დაავადების, მათ შორის შორს წასული ციროზის, შემთხვევაში. ღვიძლში კლირენსის დაქვეითების შედეგად, ციროზიან პაციენტებში მიდაზოლამის ნახევრად დაშლის პერიოდი გახანგრძლივებული იყო და ორალური მიდაზოლამის საერთო ბიათვისებადობა მნიშვნელოვნად მომატებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

### *თირკმელების დაზიანება*

მიდაზოლამის ფარმაკოკინეტიკა არ იცვლება თირკმელების ქრონიკული უკმარისობის დროს. თუმცა, მიდაზოლამის მთავარი მეტაბოლიტი, 1'-ჰიდროქსიმინდაზოლამის გლუკურონიდი, რომელიც გამოიყოფა თირკმელებიდან, თირკმელების მძიმე უკმარისობის დროს აკუმულირდება. მისი აკუმულირება ვლინდება გახანგრძლივებული სედაციით. ამიტომ, თირკმელების დაზიანების მქონე პაციენტებში განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს ორალური მიდაზოლამი.

### *მსუქანი პაციენტები*

მიდაზოლამის საშუალო ნახევრად დაშლის პერიოდი მსუქან პაციენტებში ნორმალურ წონის პაციენტებთან შედარებით გახანგრძლივებულია (5.9 სთ vs 2.3 სთ), რაც განპირობებულია პრეპარატის განაწილების მოცულობის გაზრდით. შედეგად, ქირურგიული ჩარევის შემდეგ პაციენტები საჭიროებენ უფრო ხანგრძლივ მონიტორინგს. პაციენტები ინფორმირებული უნდა იყვნენ იმის შესახებ, რომ მიდაზოლამის ეფექტი შეიძლება გახანგრძლივდეს. აბის ბიოშედლწევადობა თანაბარი იყო მსუქან და ნორმალური წონის მქონე პაციენტებში.

## **პრეკლინიკური მონაცემები**

### **მუტაგენური და კანცეროგენული პოტენციალი**

თაგვებსა და ვირთაგვებში წარმოებულ ხანგრძლივ დაკვირვებებში, გამოვლინდა ღვიძლისა და ფარისებრი ჯირკვლის კიბო. მაგრამ, ზოგადი თვალსაზრისით, ადამიანის ორგანიზმისთვის ასეთი რისკი არ არსებობს.

*In vivo* და *in vitro* ჩატარებული გენოტოქსიური კვლევების მონაცემების თანახმად, მიდაზოლამის კლინიკური გამოყენების შემთხვევაში არ არის მოსალოდნელი რაიმე მუტაგენური, კლასტოგენური ან ანეუგენური ეფექტები.

### **რეპროდუქციული ტოქსიკოლოგია**

ყველა სხვა ბენზოდიაზეპინის მსგავსად, მიდაზოლამი პლაცენტაში გადადის.

### **ტერატოგენურობა**

თაგვებსა და ვირთაგვებზე წარმოებულმა მიდაზოლამის ტერატოგენური თვისებები არ აჩვენა. თუმცა, ქცევითი დარღვევების ნიშნები იყო ნაჩვენებ იმ მდედრ ცხოველთა შთამომავლებში, რომლებიც ექსპოზირებული იყვნენ მიდაზოლამით.

## **დამატებითი ინფორმაცია**

### **სტაბილურობა**

კოლოფზე მითითებული ვარგისიანობის ვადის გასვლის შემდეგ, წამლის გამოყენება არ შეიძლება.

### **სპეციალური გაფრთხილება შენახვასთან დაკავშირებით**

დორმიკუმი 7,5მგ ტაბლეტები: არ შეინახოთ 30°C -ზე მეტი ტემპერატურის პირობებში

დორმიკუმი 15მგ ტაბლეტები: შეინახეთ სინათლისაგან დაცულ ადგილზე, არ შეინახოთ 30°C -ზე მეტი ტემპერატურის პირობებში

გამოშვების ფორმა  
შემოგარსული ტაბლეტები 7,5მგ №10  
შემოგარსული ტაბლეტები 15მგ №10, 30, 100

### ეს არის წამალი

წამალი არის პროდუქტი, რომელიც ზემოქმედებს თქვენს ჯანმრთელობაზე. ამიტომ, წამლის მიღება დანიშნულების შეუსაბამოდ, სახიფათოა.

მკაცრად დაიცავით ექიმის რჩევები, წამლის მიღების წესი და ფარმაცევტის ინსტრუქციები, ვისგანაც შეიძინეთ წამალი.

ექიმი და ფარმაცევტი მედიცინის დარგის ექსპერტები არიან და მათ იციან სარგებლიანობისა და რისკის შესახებ.

არ შეწყვიტოთ დანიშნული მკურნალობა თვითნებურად.

არ გაიმეოროთ მკურნალობის კურსი ექიმთან კონსულტაციის გარეშე

შეინახეთ ბავშვებისათვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე

ვერსია მარტი 2013

წარმოებულია F.Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი, შვეიცარია

Productos Roche S.A. de C.V-ს მიერ., ტოლუკა, მექსიკა