

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ZODAMID 5 mg/1 ml solution for injection/infusion

- Để xa tầm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
- Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ

Thành phần định tính và định lượng

Thành phần hoạt chất:

Mỗi ống 1 ml dung dịch chứa 5 mg midazolam

Thành phần tá dược:

Về danh mục tá dược đầy đủ xem *Danh mục tá dược*

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm/tiêm truyền

Dung dịch trong suốt, không màu.

pH 2,9 – 3,7

Áp suất thẩm thấu 275 – 305 mOsmol/kg

Đặc tính lâm sàng

Chỉ định

Zodamid là thuốc an thần tác dụng ngắn được chỉ định trong các trường hợp sau:

Người lớn

- An thần còn ý thức trước hoặc trong khi làm thủ thuật để chẩn đoán hoặc điều trị kèm gây tê tại chỗ hoặc không.

- Gây mê

- Tiêm mê trước khi gây mê
- Khởi mê
- Là một thành phần an thần để duy trì mê

- An thần trong khoa điều trị tích cực

Trẻ em

- An thần còn ý thức trước hoặc trong khi làm thủ thuật để chẩn đoán hoặc điều trị kèm gây tê tại chỗ hoặc không.

- Gây mê

- Tiêm mê trước khi gây mê

- An thần trong khoa điều trị tích cực

Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

LIỀU CHUẨN

Midazolam là một thuốc an thần mạnh đòi hỏi phải thực hiện thăm dò liều và tiêm chậm. Khuyến cáo thực hiện thăm dò liều để đạt mức an thần an toàn tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, thể trạng, tuổi và thuốc đang sử dụng đồng thời. Đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bị suy nhược hoặc có bệnh mãn tính và bệnh nhi, liều dùng phải được xác định cẩn thận và lưu ý đến các yếu tố nguy cơ của từng bệnh nhân. Các liều chuẩn được cung cấp trong bảng dưới đây.

Chỉ định	Người lớn <60 tuổi	Người lớn ≥ 60 tuổi, bị suy nhược hoặc có bệnh mãn tính	Trẻ em
An thần còn ý thức	Tiêm tĩnh mạch Liều khởi đầu: 2 - 2,5 mg Liều thăm dò: 1 mg Tổng liều: 3,5 - 7,5 mg	Tiêm tĩnh mạch Liều khởi đầu: 0,5 - 1 mg Liều thăm dò: 0,5 - 1 mg Tổng liều: <3,5 mg	Tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 tháng - 5 tuổi Liều khởi đầu: 0,05 - 0,1 mg/kg Tổng liều: <6 mg Tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 - 12 tuổi Liều khởi đầu: 0,025 - 0,05 mg/kg Tổng liều: <10 mg Đường trực tràng, trẻ >6 tháng 0,3 - 0,5 mg/kg Tiêm bắp, trẻ từ 1-15 tuổi 0,05 - 0,15 mg/kg
Tiền mê	Tiêm tĩnh mạch 1 - 2 mg, nhắc lại nếu cần Tiêm bắp 0,07 - 0,1 mg/kg	Tiêm tĩnh mạch Liều khởi đầu: 0,5 mg. Điều chỉnh liều từ từ nếu cần Tiêm bắp 0,025 - 0,05 mg/kg	Đường trực tràng, trẻ >6 tháng 0,3 - 0,5 mg/kg Tiêm bắp, trẻ từ 1 - 15 tuổi 0,08 - 0,2 mg/kg
Khởi mê	Tiêm tĩnh mạch 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg không sử dụng thuốc tiền mê)	Tiêm tĩnh mạch 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg không sử dụng thuốc tiền mê)	
Thành phần an thần trong gây mê phối hợp	Đường tĩnh mạch Tiêm tĩnh mạch liều ngắt quãng 0,03 - 0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục 0,03 - 0,1 mg/kg/giờ	Tiêm tĩnh mạch Liều thấp hơn liều khuyến cáo đối với người lớn <60 tuổi	
An thần trong khoa điều trị tích cực (ICU)	Đường tĩnh mạch Liều nạp: 0,03 - 0,3 mg/kg khoảng tăng liều từ 1-2,5 mg Liều duy trì: 0,03 - 0,2 mg/kg/giờ		Đường tĩnh mạch Trẻ sơ sinh < 32 tuần thai 0,03 mg/kg/giờ Trẻ sơ sinh >32 tuần thai và trẻ em < 6 tháng tuổi 0,06 mg/kg/giờ Trẻ em > 6 tháng tuổi Liều nạp: 0,05 - 0,2 mg/kg Liều duy trì: 0,06 - 0,12 mg/kg/giờ

AN THẦN CÒN Ý THỨC

Midazolam được sử dụng qua đường tĩnh mạch trong các trường hợp an thần cần thiết cho chẩn đoán và phẫu thuật. Liều thích hợp được xác định tùy theo từng cá nhân. Không nên tiêm nhanh hoặc tiêm nhanh một lần với lượng lớn, mà phải thăm dò liều. Sự khởi phát tác dụng an thần có thể khác nhau giữa các cá nhân, tùy thuộc vào thể trạng của bệnh nhân và từng trường hợp cụ thể theo liều sử dụng (tốc độ tiêm, lượng thuốc tiêm). Nếu cần thiết, các liều tiếp theo có thể được sử dụng tùy theo tình trạng của từng bệnh nhân. Thời gian tác dụng khoảng 2 phút sau khi tiêm. Hiệu quả tối đa đạt được trong khoảng 5 đến 10 phút.

Người lớn

Midazolam sử dụng qua đường tĩnh mạch phải tiêm chậm, tốc độ tiêm khoảng 1 mg trong 30 giây. Ở người lớn dưới 60 tuổi, liều khởi đầu từ 2 đến 2,5 mg truyền trong 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu các thủ thuật. Có thể sử dụng thêm các liều 1 mg sau đó nếu cần. Tổng liều trung bình từ 3,5 đến 7,5 mg. Tổng liều lớn hơn 5 mg thường không cần thiết.

Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hoặc có bệnh mãn tính, liều khởi đầu từ 0,5 đến 1 mg, truyền trong 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu các thủ thuật. Có thể dùng thêm các liều 0,5 đến 1 mg nếu cần thiết. Ở những bệnh nhân này có thể mất nhiều thời gian hơn để đạt được hiệu quả cao nhất; do đó, liều bổ sung midazolam nên được thăm dò chậm và cẩn thận. Tổng liều lớn hơn 3,5 mg thường không cần thiết.

Trẻ em
Tiêm tĩnh mạch: nên thực hiện thăm dò liều midazolam từ từ để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Liều khởi đầu nên được tiêm từ 2 đến 3 phút. Phải đợi thêm từ 2 đến 5 phút để đánh giá đầy đủ tác dụng an thần trước khi bắt đầu thủ thuật hoặc sử dụng liều lặp lại. Nếu cần thêm tác dụng an thần, tiếp tục thăm dò liều bằng cách tăng dần lượng nhỏ cho đến khi đạt được mức độ an thần phù hợp. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 5 tuổi, có thể cần liều cao hơn (mg/kg) so với trẻ lớn và thanh thiếu niên.

- Trẻ em dưới 6 tháng tuổi: trẻ em dưới 6 tháng tuổi thường dễ bị tắc nghẽn đường hô hấp và giảm thông khí. Do đó, khuyến cáo không nên sử dụng thuốc an thần còn ý thức ở trẻ dưới 6 tháng tuổi.
- Trẻ em từ 6 tháng đến 5 tuổi: liều khởi đầu từ 0,05 đến 0,1 mg/kg. Liều dùng có thể lên đến 0,6 mg/kg để đạt được mức độ an thần mong muốn. Tuy nhiên tổng liều không được vượt quá 6 mg. Tác dụng an thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí có thể xảy ra khi sử dụng liều cao hơn.
- Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: liều khởi đầu từ 0,025 đến 0,05 mg/kg. Tổng liều có thể đến 0,4 mg/kg (tối đa 10 mg) nếu cần thiết. Tác dụng an thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí có thể xảy ra khi sử dụng liều cao hơn.
- Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: dùng liều khuyến cáo như người lớn.

Sử dụng qua đường trực tràng: tổng liều midazolam thông thường từ 0,3 đến 0,5 mg/kg. Dung dịch thuốc trong ống tiêm được bơm vào trực tràng bằng dụng cụ chuyên biệt bằng nhựa gắn vào bơm tiêm. Nếu thể tích sử dụng quá nhỏ, có thể thêm nước để đạt đến thể tích 10 ml. Toàn bộ liều nên được sử dụng một lần. Tránh sử dụng lặp lại qua đường trực tràng.

Khuyến cáo không nên sử dụng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi, vì không đủ dữ liệu nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân này.

Tiêm bắp: liều sử dụng vào khoảng 0,05 đến 0,15 mg/kg. Tổng liều lớn hơn 10 mg là không cần thiết. Chỉ nên tiêm bắp trong các trường hợp ngoại lệ. Nên dùng qua đường trực tràng hơn, vì tiêm bắp gây đau.

Ở trẻ em cân nặng dưới 15 kg khuyến cáo không sử dụng dung dịch midazolam với nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn nên được pha loãng tới nồng độ 1 mg/ml.

GÂY MÊ

Tiền mê

Tiền mê với midazolam ngay trước khi thực hiện quá trình gây mê để tạo ra trạng thái an thần (gây ngủ, ngủ lơ mơ và giải lo âu) và làm giảm nhẹ trí nhớ trước phẫu thuật.

Midazolam cũng có thể dùng kết hợp với các thuốc kháng cholinergic. Trong chỉ định này, midazolam nên được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (tiêm sâu vào các khối cơ lớn, 20 đến 60 phút trước khi khởi mê), hoặc ưu tiên sử dụng qua đường trực tràng ở trẻ em (xem nội dung bên dưới). Phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận sau khi tiền mê vì mức độ nhạy cảm của từng cá nhân khác nhau và triệu chứng quá liều có thể xảy ra.

Người lớn

Khi sử dụng để an thần và làm giảm trí nhớ về các sự kiện tiền phẫu thuật, liều khuyến cáo đối với bệnh nhân có phân loại thể trạng I và II theo bảng phân loại thể trạng bệnh nhân của hiệp hội gây mê hồi sức Mỹ (ASA), và bệnh nhân dưới 60 tuổi là tiêm tĩnh mạch liều 1-2 mg, sử dụng liều lặp lại nếu cần, hoặc tiêm bắp liều từ 0,07 đến 0,1 mg/kg. Đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc bệnh nhân mắc bệnh mãn tính nên giảm liều và điều chỉnh liều dựa trên trường hợp cụ thể. Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo là 0,5 mg và nên tăng từ từ khi cần. Liều khởi đầu tiêm bắp được khuyến cáo là 0,025 đến 0,05 mg/kg. Trong trường hợp sử dụng đồng thời các thuốc gây nghiện, nên giảm liều midazolam. Liều dùng thông thường là 2 đến 3 mg.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tháng tuổi:

Thuốc này không được khuyến cáo ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, do dữ liệu hạn chế.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi

Sử dụng qua đường trực tràng: Tổng liều midazolam (thông thường khoảng 0,3 đến 0,5 mg/kg) nên được sử dụng 15 đến 30 phút trước khi khởi mê. Dung dịch thuốc trong ống tiêm được bơm vào đường trực tràng bằng dụng cụ chuyên biệt bằng nhựa gắn vào bơm tiêm. Nếu thể tích quá nhỏ, có thể pha với nước để đạt tổng thể tích là 10 ml.

Sử dụng qua đường tiêm bắp: tiêm bắp gây đau nhức; vì vậy đường dùng này chỉ dùng cho những trường hợp ngoại lệ. Nên chọn đường trực tràng. Liều từ 0,08 đến 0,2 mg/kg đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả khi tiêm bắp. Trẻ em từ 1 đến 15 tuổi có thể sử dụng liều cao hơn so với người lớn và tỷ lệ với thể trọng.

Ở trẻ em dưới 15 kg thể trọng, khuyến cáo không nên sử dụng midazolam ở các nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Các nồng độ cao hơn phải được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml.

Khởi mê

Người lớn

Nếu như midazolam được sử dụng để khởi mê trước khi các thuốc mê khác được sử dụng, đáp ứng với thuốc sẽ thay đổi ở từng bệnh nhân. Nên thực hiện thăm dò liều để đạt được hiệu quả mong muốn. Liều lượng được tăng tùy theo tuổi và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Khi midazolam được sử dụng trước hoặc kết hợp với các thuốc khác qua đường tĩnh mạch hay qua đường hô hấp để khởi mê, nên giảm liều khởi đầu của tất cả các loại thuốc này, đôi khi xuống thấp tới 25% so với liều khởi đầu thông thường.

Mức độ gây mê mong muốn đạt được theo từng bước của quá trình thăm dò liều. Liều midazolam qua đường tĩnh mạch để khởi mê nên được tiêm chậm và tăng dần. Mỗi bước tăng không quá 5 mg mỗi lần và được tiêm lâu hơn 20 đến 30 giây, khoảng thời gian giữa hai lần tăng liên tiếp là 2 phút.

- Ở người lớn dưới 60 tuổi có sử dụng chất tiền mê, thông thường liều tiêm tĩnh mạch từ 0,15 đến 0,2 mg/kg là đủ.
- Ở người lớn dưới 60 tuổi không sử dụng chất tiền mê, liều dùng có thể cao hơn (0,3 đến 0,35 mg/kg tiêm tĩnh mạch). Nếu cần để kết thúc giai đoạn khởi mê, có thể tăng liều khoảng 25% so với liều khởi đầu. Giai đoạn khởi mê có thể thay thế bằng cách gây mê qua đường hô hấp. Trong trường hợp đề kháng, tổng liều 0,6 mg/kg có thể được sử dụng để khởi mê, nhưng ở liều lớn hơn này có thể kéo dài giai đoạn hồi tỉnh.
- Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hay bị bệnh mãn tính có sử dụng thuốc tiền mê, nên giảm liều, liều 0,05 đến 0,15 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong vòng 20 đến 30 giây, chờ 2 phút để thuốc có hiệu lực.
- Ở người lớn trên 60 tuổi không sử dụng thuốc tiền mê thì cần liều midazolam cao hơn để khởi mê: liều khởi đầu khuyến cáo từ 0,15 đến 0,3 mg/kg. Đối với bệnh nhân suy nhược hoặc bệnh nhân mắc bệnh toàn thân nghiêm trọng không sử dụng thuốc tiền mê, thì phải dùng liều midazolam thấp hơn để khởi mê. Liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,25 mg/kg là đủ.

THÀNH PHẦN AN THẦN TRONG GÂY MÊ PHỐI HỢP

Người lớn

Midazolam có thể được sử dụng như một thành phần an thần trong gây mê phối hợp bằng cách sử dụng những liều nhỏ ngắt quãng qua đường tĩnh mạch (liều trong khoảng từ 0,03 đến 0,1 mg/kg) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục (trong khoảng từ 0,03 đến 0,1 mg/kg/giờ) thường kết hợp với thuốc giảm đau. Liều lượng và khoảng thời gian giữa các liều khác nhau tùy thuộc phản ứng của từng bệnh nhân.

Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc bệnh nhân mắc bệnh mãn tính cần dùng liều duy trì thấp hơn.

AN THẦN TRONG KHOA ĐIỀU TRỊ TÍCH CỰC

Mức độ an thần mong muốn đạt được bằng cách thăm dò liều midazolam bằng đường truyền tĩnh mạch liên tục hoặc tiêm nhanh một lần với lượng lớn (bolus) ngắt quãng. Midazolam được sử dụng tùy theo yêu cầu lâm sàng, tình trạng thể chất, tuổi và thuốc dùng đồng thời.

Người lớn

Liều nạp qua đường tĩnh mạch: từ 0,03 đến 0,3 mg/kg tiêm chậm theo hướng tăng dần. Mỗi lần tăng dần từ 1 đến 2,5 mg nên được tiêm dài hơn 20 đến 30 giây để khoảng cách giữa 2 lần tăng liên tiếp là 2 phút. Đối với bệnh nhân bị giảm lưu lượng máu, co mạch hoặc hạ thân nhiệt, nên giảm liều nạp hoặc bỏ qua. Nếu midazolam được dùng cùng với thuốc giảm đau mạnh, thuốc giảm đau nên được sử dụng trước để tác dụng an thần của midazolam vẫn an toàn khi thực hiện thăm dò liều, do các thuốc giảm đau cũng có tác dụng an thần.

Liều duy trì qua đường tĩnh mạch: 0,03 đến 0,2 mg/kg/giờ. Đối với bệnh nhân bị giảm lưu lượng máu, co mạch hoặc hạ thân nhiệt, liều duy trì nên được giảm, nên đánh giá đều đặn mức độ an thần. Khi sử dụng an thần trong thời gian dài, có thể xảy ra dung nạp và phải tăng liều.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tháng tuổi:

Midazolam được dùng dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch liên tục. Liều khởi đầu cho trẻ sơ sinh thiếu tháng < 32 tuần thai là 0,03 mg/kg/giờ (0,5 µg/kg/phút) và 0,06 mg/kg/giờ (1 µg/kg/phút) ở trẻ sơ sinh > 32 tuần thai và trẻ đến 6 tháng tuổi.

Không khuyến cáo dùng liều nạp qua đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ nhỏ hơn 6 tháng tuổi; ưu tiên tiêm truyền nhanh trong một vài giờ đầu để đạt nồng độ điều trị trọng huyết tương. Tốc độ truyền nên được đánh giá lại cẩn thận và thường xuyên, đặc biệt sau 24 giờ đầu tiên để truyền liều tối thiểu mà vẫn hiệu quả và giảm khả năng tích lũy thuốc.

Theo dõi cẩn thận nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi

Ở các bệnh nhi đặt nội khí quản và thông khí, liều nạp từ 0,05 đến 0,2 mg/kg tiêm chậm đường tĩnh mạch ít nhất từ 2 đến 3 phút để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn.

Không nên tiêm tĩnh mạch nhanh. Sau liều nạp, midazolam được truyền liên tục với tốc độ 0,06 đến 0,12 mg/kg/giờ (1 đến 2 µg/kg/phút). Khi cần thiết, tốc độ truyền có thể tăng hoặc giảm (nói chung, khoảng 25% tốc độ tiêm truyền ban đầu hoặc tốc độ truyền tiếp theo sau), hoặc có thể bổ sung thêm liều midazolam tiêm tĩnh mạch để duy trì hoặc tăng hiệu quả mong muốn.

Khi bắt đầu truyền midazolam ở bệnh nhân bị tổn thương huyết động, liều nạp thông thường nên được thăm dò với liều thấp và phải theo dõi tình trạng huyết động ở bệnh nhân (như giảm huyết áp). Những bệnh nhân này nhạy cảm hơn với midazolam, do đó dễ có nguy cơ bị suy hô hấp và cần theo dõi cẩn thận nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy.

Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 15 kg, không khuyến cáo sử dụng dung dịch midazolam với nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn nên được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút), midazolam có thể gây an thần rõ rệt và kéo dài hơn, do đó bao gồm suy hô hấp và tim mạch có ý nghĩa trên lâm sàng. Liều nạp thông thường nên được thăm dò với liều thấp và phải theo dõi cẩn thận nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy. Liều nạp thông thường nên được thăm dò với liều thấp và phải theo dõi cẩn thận nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy.

Ở những bệnh nhân bị suy thận (độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút), đã có báo cáo được động học của midazolam dạng tự do sau một liều tiêm tĩnh mạch tương tự ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi truyền tĩnh mạch kéo dài ở bệnh nhân trong khoa điều trị tích cực (ICU), thời gian trung bình để có tác dụng an thần tăng đáng kể ở người suy thận rất có thể là do tích lũy α-hydroxy-midazolam glucuronid (xem **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng** và **Đặc tính dược động học**).

Suy gan

Suy gan làm giảm độ thanh thải của midazolam tiêm tĩnh mạch cùng với tăng thời gian bán thải sau đó. Điều này có thể dẫn đến hiệu quả lâm sàng mạnh và kéo dài. Có thể cần phải giảm liều midazolam và theo dõi các dấu hiệu sinh tồn đúng cách (xem **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**).

Trẻ em

Xem phần phía trên và “Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng”

Cách dùng

Dùng qua đường tĩnh mạch, tiêm bắp và đường trực tràng.

Về hướng dẫn pha loãng thuốc trước khi sử dụng, xem **Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác**.

Chống chỉ định

Quá mẫn với midazolam, benzodiazepine hoặc bất cứ tá dược nào được liệt kê trong phần **Danh mục tá dược**.

Sử dụng thuốc này để an thần còn ý thức đối với các bệnh nhân bị suy hô hấp nghiêm trọng hoặc suy hô hấp cấp.

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Cảnh báo

Dung nạp: Hiệu lực an thần của midazolam bị giảm khi sử dụng trong thời gian dài đã được ghi nhận tại khoa điều trị tích cực.

Lệ thuộc thuốc: Khi midazolam được sử dụng để an thần trong thời gian dài ở khoa điều trị tích cực, có thể xảy ra tình trạng lệ thuộc thuốc. Nguy cơ xảy ra lệ thuộc thuốc tỉ lệ thuận với liều cao hơn và thời gian điều trị lâu hơn; nó cũng cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu và/hoặc thuốc.

Hội chứng ngưng thuốc: Sự phụ thuộc về thể chất có thể xảy ra trong thời gian điều trị kéo dài với midazolam tại khoa điều trị tích cực. Do đó, khi ngưng sử dụng đột ngột có thể gây ra hội chứng ngưng thuốc. Các triệu chứng sau có thể xảy ra: nhức đầu, đau cơ, lo lắng, căng thẳng, bồn chồn, lú lẫn, kích động, mất ngủ có thể hồi phục, thay đổi tình trạng, ác giác và co giật. Vì nguy cơ xảy ra hội chứng ngưng thuốc cao hơn sau khi ngưng điều trị đột ngột, khuyến cáo nên giảm liều từ từ.

Chứng hay quên: Midazolam gây nên chứng quên thuận chiều (thông thường triệu chứng này xảy ra trước và trong quá trình chẩn đoán và phẫu thuật), thời gian kéo dài tác dụng này liên quan trực tiếp đến liều sử dụng. Triệu chứng này kéo dài có thể gây ra một số vấn đề ở bệnh nhân ngoại trú được xuất viện sau khi điều trị. Sau khi tiêm midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hay rời phòng khám khi có người đi cùng.

Các phản ứng nghịch phát: Các phản ứng nghịch phát như kích động, các cử động không kiểm soát (bao gồm co cứng/giật run và run cơ), tăng động, gây hấn, giận dữ, hung hăng, kích động nghịch phát và hành hung đã được báo cáo khi sử dụng midazolam. Các phản ứng này có thể xảy ra khi sử dụng liều cao và/hoặc khi tiêm nhanh. Các phản ứng như vậy xảy ra phổ biến ở trẻ em và bệnh nhân cao tuổi. Trong trường hợp có các phản ứng này, nên cân nhắc ngưng sử dụng thuốc.

Các phản ứng nghịch phát: Các phản ứng nghịch phát như kích động, các cử động không kiểm soát (bao gồm co cứng/giật run và run cơ), tăng động, gây hấn, giận dữ, hung hăng, kích động kịch phát và hành hung đã được báo cáo khi sử dụng midazolam. Các phản ứng này có thể xảy ra khi sử dụng liều cao và/hoặc khi tiêm nhanh. Các phản ứng như vậy xảy ra phổ biến ở trẻ em và bệnh nhân cao tuổi. Trong trường hợp có các phản ứng này, nên cân nhắc ngừng sử dụng thuốc.

Chậm thải trừ midazolam: Việc thải trừ midazolam có thể thay đổi ở bệnh nhân điều trị với các thuốc gây ức chế hoặc cảm ứng isoenzym CYP3A4, và có thể cần phải điều chỉnh liều midazolam cho phù hợp.

Việc thải trừ midazolam có thể bị kéo dài ở các bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, cung lượng tim thấp và ở trẻ sơ sinh (xem **Đặc tính dược động học**).

Ngưng thở khi ngủ: Midazolam nên được sử dụng hết sức thận trọng ở bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ và bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên.

Trẻ sơ sinh thiếu tháng và đủ tháng: Có thể xảy ra nguy cơ ngưng thở, khuyến cáo thận trọng khi sử dụng ở trẻ sinh non hoặc trước đó bị sinh non. Thận trọng theo dõi nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy.

Tránh tiêm nhanh ở trẻ sơ sinh.

Trẻ sơ sinh có cơ quan chưa phát triển đầy đủ và/hoặc chức năng cơ quan giảm và do đó nhạy cảm hơn và/hoặc kéo dài triệu chứng suy hô hấp của midazolam.

Phản ứng bất thường về huyết động ở các bệnh nhi có vấn đề về tim mạch đã được báo cáo; nên tránh tiêm tĩnh mạch nhanh ở nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em dưới 6 tháng tuổi: Đối với những bệnh nhân này, midazolam được chỉ định dùng an thần trong khoa điều trị tích cực. Trẻ em dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn hô hấp hoặc giảm thông khí. Do đó, cần thăm dò liều từ từ cho đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng và thận trọng theo dõi nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy (xem thêm phần **Trẻ sơ sinh thiếu tháng và đủ tháng** ở trên).

Sử dụng đồng thời rượu/thuốc ức chế thần kinh trung ương: Nên tránh sử dụng đồng thời midazolam cùng với rượu hoặc/và các thuốc ức chế thần kinh trung ương. Sử dụng đồng thời có thể làm tăng tác dụng lâm sàng của midazolam, gây an thần sâu hoặc ức chế hô hấp trên lâm sàng (xem **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Nguy cơ khi sử dụng đồng thời với opioid: Sử dụng đồng thời midazolam và opioid có thể dẫn đến an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Vì những nguy cơ này, việc kê đơn đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các thuốc liên quan như midazolam với opioid chỉ được dùng cho những bệnh nhân không thể lựa chọn phương pháp điều trị thay thế. Nếu quyết định kê đơn midazolam đồng thời với opioid, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt (xem **Liều dùng và cách dùng**).

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần. Bác sĩ phải thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc (nếu có) về các triệu chứng này (xem **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Người có tiền sử lạm dụng rượu hoặc thuốc: Nên tránh sử dụng midazolam cũng như các loại thuốc benzodiazepin khác cho bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu hoặc thuốc.

Tiêu chí xuất viện: Sau khi sử dụng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hay rời phòng khám khi có người đi cùng. Bệnh nhân không nên xuất viện khi không có người giám sát.

Tá dược: Đối với liều hàng ngày lên đến 7,3 ml dung dịch, thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), do đó có thể xem là 'không chứa natri'. Nếu liều hàng ngày từ 7,4 ml trở lên (tương đương với hơn 1 mmol natri), nên xem xét đến lưu ý sau. Thuốc có chứa 3,15 mg natri trong 1 ml dung dịch, tương đương với 0,16% lượng khuyến cáo tối đa hàng ngày của WHO là 2 g natri cho người lớn.

Thận trọng: Chỉ nên dùng midazolam bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong một môi trường được trang bị đầy đủ phương tiện để theo dõi và hỗ trợ chức năng hô hấp và tim mạch, hoặc bởi những người được đào tạo đặc biệt về nhận biết và xử lý các phản ứng bất lợi, bao gồm cả hồi sức. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng về hô hấp, tim mạch đã được báo cáo, bao gồm suy hô hấp, ngưng thở, ngưng thở và/hoặc ngưng tim. Các biến chứng đe dọa tính mạng này xảy ra khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem **Tác dụng không mong muốn**).

Benzodiazepine không khuyến cáo sử dụng để điều trị ban đầu bệnh loạn thần.

Cần thận trọng đặc biệt đối với an thần còn ý thức ở bệnh nhân suy chức năng hô hấp.

Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn hô hấp và giảm thông khí. Do đó, điều cần thiết là thăm dò liều với từng lượng nhỏ đến khi đạt hiệu quả lâm sàng và cần thận trọng theo dõi nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy.

Sau khi tiền mê bằng midazolam, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận vì mỗi bệnh nhân có mức độ nhạy cảm khác nhau và các triệu chứng quá liều có thể xảy ra.

Phải thận trọng khi sử dụng midazolam cho các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao:

- Người lớn trên 60 tuổi
- Bệnh nhân bị bệnh mãn tính hoặc suy nhược, ví dụ như:
 - Suy hô hấp mãn
 - Suy thận mãn, suy giảm chức năng gan (benzodiazepine có thể thúc đẩy hoặc làm trầm trọng hơn bệnh não ở bệnh nhân suy gan nặng)
 - Suy chức năng tim
 - Bệnh nhi, đặc biệt bệnh nhi có bất thường về tim mạch.

Các bệnh nhân thuộc nhóm này nên sử dụng liều thấp hơn (xem **Liều dùng và cách dùng**) và phải được theo dõi liên tục để phát hiện các dấu hiệu thay đổi của chức năng sinh tồn.

Cũng như các thuốc ức chế thần kinh trung ương và/hoặc các thuốc giãn cơ, cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng midazolam ở các bệnh nhân bị chứng nhược cơ.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tương tác dược động học

Midazolam được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Các chất ức chế và cảm ứng CYP3A có khả năng tăng và giảm nồng độ trong huyết tương và do đó cần điều chỉnh liều midazolam để đạt lại hiệu quả mong muốn.

Tương tác dược động của midazolam với các thuốc ức chế hoặc thuốc gây cảm ứng CYP3A4 đường uống rõ rệt hơn so với đường tiêm, vì CYP3A4 cũng tồn tại ở đường tiêu hóa trên. Ở đường uống, độ thanh thải hệ thống và sinh khả dụng sẽ bị thay đổi trong khi đó ở đường tiêm chỉ có độ thanh thải hệ thống thay đổi. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều midazolam, hiệu quả lâm sàng tối đa thay đổi không đáng kể do ức chế CYP3A4, trong khi thời gian tác dụng có thể kéo dài. Tuy nhiên, sau khi dùng midazolam kéo dài, cả cường độ và thời gian tác dụng sẽ tăng lên khi ức chế CYP3A4.

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của hệ CYP3A4 trên dược động học của midazolam sau khi dùng qua đường trực tràng và tiêm bắp. Người ta kỳ vọng rằng những tương tác này ít rõ rệt hơn ở đường trực tràng so với đường uống bởi vì midazolam bị chuyển hóa lần đầu qua ống tiêu hóa trong khi đó sau khi tiêm bắp ảnh hưởng của hệ CYP3A4 không khác biệt đáng kể so với tiêm tĩnh mạch.

Do đó, nên theo dõi cẩn thận hiệu quả lâm sàng và các dấu hiệu sinh tồn trong quá trình sử dụng midazolam, cần tính đến hiệu quả lâm sàng của midazolam có thể mạnh hơn và kéo dài hơn sau khi dùng chung với thuốc ức chế CYP3A4, ngay cả khi chỉ dùng một lần. Đặc biệt, sử dụng midazolam liều cao hoặc truyền kéo dài cho bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ, trong khi điều trị tích cực) có thể gây ra tác dụng gây mê kéo dài, phục hồi chậm và ức chế hô hấp, do đó cần điều chỉnh liều. Hiệu quả của midazolam có thể yếu hơn và ngắn hơn khi dùng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A và có

thể phải dùng liều cao hơn.

Với các thuốc cảm ứng CYP3A4, cần xem xét rằng quá trình cảm ứng cần vài ngày để đạt được hiệu quả tối đa và cũng mất vài ngày để mất tác dụng. Trái với điều trị dài ngày với thuốc gây cảm ứng, điều trị ngắn hạn dẫn đến tương tác ít hơn với midazolam. Tuy nhiên, đối với các chất gây cảm ứng mạnh, sự cảm ứng đáng kể ngay cả khi điều trị ngắn hạn có thể được loại trừ. Midazolam không được biết là có thể thay đổi được động học của các loại thuốc khác hay không.

Các thuốc ức chế CYP3A

Thuốc kháng nấm nhóm azol:

- Ketoconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch lên gấp 5 lần trong khi thời gian bán thải cuối cùng tăng khoảng 3 lần. Nếu midazolam tiêm được sử dụng cùng với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol thì nên sử dụng trong khoa điều trị tích cực (ICU) hoặc tương tự để đảm bảo việc theo dõi lâm sàng chặt chẽ và xử lý thích hợp trong trường hợp ức chế hô hấp và/hoặc kéo dài. Sử dụng liều ngắt quãng hoặc điều chỉnh liều nên được xem xét, đặc biệt là nếu dùng nhiều hơn một liều midazolam tiêm tĩnh mạch. Khuyến cáo tương tự cũng có thể áp dụng cho các thuốc chống nấm nhóm azol khác, bởi vì tác dụng an thần của midazolam tăng khi tiêm tĩnh mạch, mặc dù ở liều thấp hơn, đã được báo cáo.
- Voriconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch gấp 3 lần trong khi thời gian bán thải cũng tăng khoảng 3 lần.
- Cả fluconazol và itraconazol đều làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch 2-3 lần, kết hợp với kéo dài thời gian bán thải cuối cùng 2,4 lần đối với itraconazol và 1,5 lần đối với fluconazol.
- Posaconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch khoảng 2 lần.

Cần lưu ý rằng sau khi uống các thuốc được đề cập ở trên, nồng độ midazolam sẽ cao hơn đáng kể đặc biệt là với ketoconazol, itraconazol và voriconazol.

Ông thuốc midazolam không được chỉ định dùng đường uống.

Kháng sinh nhóm macrolid

- Erythromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam đường tĩnh mạch khoảng 1,6-2 lần, kéo dài thời gian bán thải cuối cùng của midazolam 1,5 - 1,8 lần.
- Clarithromycin làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương lên gấp 2,5 lần và thời gian bán thải cuối cùng kéo dài 1,5 - 2 lần.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

- Roxithromycin: Không có thông tin về ảnh hưởng của roxithromycin với midazolam dùng đường tĩnh mạch, nhưng có ảnh hưởng nhẹ trên thời gian bán thải cuối cùng của midazolam đường uống (tăng khoảng 30%), cho thấy tác dụng trên midazolam dùng đường tĩnh mạch có thể không đáng kể.

Thuốc gây mê đường tĩnh mạch:

- Quá trình hấp thu và thải trừ của midazolam bị thay đổi nếu dùng cùng propofol đường tĩnh mạch (AUC và thời gian bán thải tăng 1,6 lần).

Thuốc ức chế HIV protease

- Saquinavir và các thuốc ức chế HIV protease khác: Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế protease có thể làm tăng đáng kể nồng độ midazolam. Sau khi dùng chung với lopinavir có tăng cường ritonavir, nồng độ midazolam trong huyết tương tăng gấp 5,4 lần, thời gian bán thải cũng tăng tương tự. Nếu midazolam tiêm được dùng cùng với các thuốc ức chế HIV protease, việc điều trị nên tuân theo mô tả trong phần thuốc chống nấm azol, ketoconazol.
- Thuốc ức chế protease virus viêm gan C (HCV): boceprevir và telaprevir làm giảm độ thanh thải midazolam. Tác dụng này làm tăng AUC của midazolam lên 3,4 lần sau khi tiêm tĩnh mạch và kéo dài thời gian bán thải lên 4 lần.

Thông tin bổ sung từ midazolam uống

Dựa trên dữ liệu về các chất ức chế CYP3A4 khác, nồng độ midazolam trong huyết tương dự kiến sẽ cao hơn đáng kể khi dùng midazolam bằng đường uống. Do đó, thuốc ức chế protease không nên dùng đồng thời với midazolam đường uống.

Thuốc chẹn kênh calci

- Diltiazem: Một liều diltiazem duy nhất cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật ghép cầu động mạch vành làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khoảng 25% và thời gian bán thải cuối cùng kéo dài thêm 43%. Con số này thấp hơn mức tăng 4 lần sau khi uống midazolam.

Thông tin bổ sung từ midazolam uống

- Verapamil/diltiazem làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương lên gấp 3 lần. Thời gian bán thải cuối cùng của midazolam tăng lần lượt là 41%.

Các loại thuốc khác/thuốc từ được liệu

- Dùng đồng thời với atorvastatin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch gấp 1,4 lần so với nhóm đối chứng.
- Fentanyl tiêm tĩnh mạch là chất ức chế yếu việc đào thải midazolam: AUC và thời gian bán hủy của midazolam tiêm tĩnh mạch tăng 1,5 lần khi dùng cùng fentanyl.

Thông tin bổ sung từ midazolam uống

- Nefazodone làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống lên 4,6 lần với thời gian bán thải cuối cùng tăng 1,6 lần.
- Thuốc ức chế tyrosine kinase đã được chứng minh là chất ức chế mạnh CYP3A *in vitro* (imatinib, lapatinib) hoặc *in vivo* (idelalisib). Sau khi dùng đồng thời idelalisib, nồng độ midazolam đường uống tăng trung bình 5,4 lần.
- Thuốc đối kháng thụ thể NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) làm tăng nồng độ midazolam dùng đường uống trong huyết tương phụ thuộc vào liều lên khoảng 2,5 - 3,5 và làm tăng thời gian bán thải cuối cùng xấp xỉ 1,5 - 2 lần.
- Đối với một số thuốc hoặc thuốc thảo dược, đã quan sát thấy sự tương tác yếu với việc thải trừ midazolam cùng với những thay đổi về nồng độ (AUC thay đổi < 2 lần) (everolimus, cyclosporine, simeprevir, propiverine). Những tương tác yếu này dự kiến sẽ giảm đi sau khi tiêm tĩnh mạch.

Các thuốc cảm ứng CYP3A

- Rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam tiêm tĩnh mạch tới 60% sau khi dùng rifampicin 600 mg/ngày trong 7 ngày. Thời gian bán thải cuối cùng rút ngắn khoảng 50 đến 60%.
- Ticagrelor là chất cảm ứng CYP3A yếu nhưng chỉ có tác dụng nhỏ đối với nồng độ midazolam (-12%) và 4-hydroxymidazolam (-23%) tiêm tĩnh mạch.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

- Rifampicin làm giảm 96% nồng độ midazolam trong huyết tương ở những người khỏe mạnh và tác dụng trên tâm thần của nó gần như mất hoàn toàn.
- Carbamazepin/phenytoin: Liều lặp lại của carbamazepin hoặc phenytoin làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương tới 90% và thời gian bán thải cuối cùng rút ngắn 60%.
- Cảm ứng CYP3A4 rất mạnh được thấy sau khi dùng mitotane hoặc enzalutamide dẫn đến giảm nồng độ midazolam mạnh và lâu dài ở bệnh nhân ung thư. AUC của midazolam dùng đường uống giảm tương ứng xuống còn 5% và 14% giá trị bình thường.
- Clobazam và efavirenz là chất cảm ứng yếu của midazolam và làm giảm AUC của hợp chất gốc khoảng 30%. Kết quả là tăng gấp 5 lần chất chuyển hóa có hoạt tính (1'-hydroxymidazolam) so với hợp chất gốc nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được biết.
- Vermurafenib điều chỉnh các isozyme CYP và gây cảm ứng nhẹ CYP3A4: dùng liều lặp lại dẫn đến giảm trung bình mức tiếp xúc midazolam đường uống 39% (tới 80% ở từng cá nhân).

Thảo dược và thực phẩm

- St John's Wort làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương khoảng 20-40%, giảm thời gian bán thải ở giai đoạn cuối khoảng 15-17%. Tùy thuộc vào chiết xuất của St John's Wort, tác dụng cảm ứng CYP3A4 có thể khác nhau.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

- Quercetin (cũng có trong Ginkgo biloba) và nhân sâm Panax đều có tác dụng cảm ứng enzyme yếu và giảm nồng độ midazolam sau khi uống khoảng 20-30%.

Sự dịch chuyển protein cấp tính

- Valproic acid: nồng độ midazolam tự do tăng lên do không thể loại trừ valproic acid dịch chuyển khỏi vị trí gắn với protein huyết tương mặc dù chưa rõ mối liên quan lâm sàng của tương tác này.

Tương tác dược lực học

Dùng đồng thời midazolam với các thuốc an thần/ thuốc ngủ khác và thuốc ức chế thần kinh trung ương (bao gồm cả rượu) có khả năng dẫn đến tăng tác dụng an thần và ức chế hô hấp tim mạch.

Các thuốc này bao gồm các dẫn xuất opiat (có thể được sử dụng như thuốc giảm đau, trị ho hoặc điều trị thay thế), thuốc chống loạn thần, các benzodiazepine khác được sử dụng như thuốc giải lo âu hoặc thuốc ngủ, phenobarbital, propofol, ketamin, etomidat, thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamin H1 và các thuốc hạ huyết áp tác dụng lên hệ thần kinh trung ương.

Opioid

Việc sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các thuốc liên quan như midazolam với opioid làm tăng nguy cơ an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong do tăng cường tác dụng thuốc ức chế thần kinh trung ương. Nên hạn chế liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*).

Rượu có thể làm tăng đáng kể tác dụng an thần của midazolam. Nên tránh tuyệt đối các thuốc có cồn trong trường hợp dùng midazolam (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*).

Midazolam làm giảm nồng độ tối thiểu trong phế nang của thuốc gây mê đường hô hấp.

Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không đủ dữ liệu để đánh giá về độ an toàn của midazolam trong lúc mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai, nhưng nhiễm độc bào thai đã được ghi nhận như đối với các benzodiazepin khác. Không có dữ liệu về trường hợp bị phơi nhiễm trong hai tháng đầu của thai kỳ.

Khi sử dụng midazolam liều cao trong ba tháng cuối của thai kỳ, trong khi sinh hoặc sử dụng để gây mê khi sinh mới đã được báo cáo là gây ra tác dụng không mong muốn trên người mẹ hoặc thai nhi (nguy cơ bệnh đường hô hấp ở mẹ, loạn nhịp ở trẻ sơ sinh, giảm trương lực cơ, bú kém, giảm thân nhiệt và suy hô hấp ở trẻ sơ sinh).

Hơn nữa, nếu người mẹ sử dụng benzodiazepine thường xuyên trong giai đoạn cuối của thai kỳ thì trẻ sinh ra dễ bị lệ thuộc thuốc và có nguy cơ bị hội chứng ngưng thuốc ở thời kỳ sau sinh.

Do đó, không nên dùng midazolam trong lúc mang thai trừ khi thật sự cần thiết. Nên tránh sử dụng trong sinh mổ.

Phải chú ý đến nguy cơ xảy ra đối với trẻ sơ sinh khi sử dụng midazolam cho bất kỳ ca giải phẫu nào gần thời kỳ sinh nở.

Cho con bú

Midazolam qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Các bà mẹ cho con bú được khuyến cáo ngưng cho con bú trong 24 giờ sau khi sử dụng midazolam.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Midazolam ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

An thần, mất trí nhớ, kém tập trung và suy chức năng cơ có thể ảnh hưởng xấu đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Trước khi dùng midazolam, bệnh nhân nên được cảnh báo không lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi hồi phục hoàn toàn. Bác sĩ nên quyết định khi nào nên bắt đầu lại các hoạt động này. Khuyến cáo rằng bệnh nhân khi xuất viện phải có người đi cùng.

Nếu không ngủ đủ giấc hoặc uống rượu, suy giảm tinh táo có thể tăng lên (xem *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*).

Tác dụng không mong muốn

Các loại tần số theo quy ước của MedDRA như sau:

rất thường gặp: $\geq 1/10$;

thường gặp: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$;

ít gặp: $\geq 1/1\,000$ đến $< 1/100$;

hiếm gặp: $\geq 1/10\,000$ đến $< 1/1\,000$;

rất hiếm gặp: $< 1/10\,000$;

không rõ: không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo xảy ra khi tiêm midazolam:

<u>Rối loạn hệ miễn dịch</u>	
Không rõ tần suất	Quá mẫn, phù mạch, sốc phản vệ
<u>Rối loạn tâm thần</u>	
Không rõ tần suất	Lú lẫn, mất phương hướng, rối loạn cảm xúc và tâm trạng, thay đổi hành vi tình dục Phản ứng nghịch lý* bao gồm bồn chồn, kích động, hiếu chiến, căng thẳng, giận dữ, hung hăng, phản khích, ác mộng, giấc mơ bất thường, ảo giác, rối loạn tâm thần, hành vi không phù hợp và các tác động hành vi bất lợi khác, hưng phấn quá mức. Lệ thuộc thuốc và hội chứng ngưng thuốc Lạm dụng thuốc
<u>Rối loạn hệ thần kinh</u>	
Không rõ tần suất	Các cử động không kiểm soát (bao gồm chứng co cứng/giật run và run cơ)*, tăng động* An thần (kéo dài và sau phẫu thuật), giảm tinh táo, buồn ngủ, nhức đầu, chóng mặt, thất điều, chứng quên thuận chiều**, sự kéo dài các triệu chứng này liên quan trực tiếp đến liều dùng sử dụng. Cơ giật đã được báo cáo ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh Co giật do ngưng thuốc
<u>Rối loạn tim</u>	
Không rõ tần suất	Ngưng tim, nhịp tim chậm, hội chứng Kounis***
<u>Rối loạn mạch máu</u>	
Không rõ tần suất	Hạ huyết áp, giãn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối
<u>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</u>	
Không rõ tần suất	Suy hô hấp, ngưng thở, ngạt thở, khó thở, co thắt thanh quản, nấc

Rối loạn tiêu hóa	
Không rõ tần suất	Buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da	
Không rõ tần suất	Phát ban, mề đay, ngứa
Rối loạn toàn thân và tại nơi tiêm thuốc	
Không rõ tần suất	Mệt mỏi, ban đỏ tại chỗ tiêm, đau tại chỗ tiêm
Chấn thương, ngã độc và các biến chứng	
Không rõ tần suất	Ngã, gãy xương***
Hành vi xã hội	
Không rõ tần suất	Bạo hành*

* Phản ứng nghịch phát đã được báo cáo ở trẻ em và người lớn tuổi.

** Chứng quên thuận chiều có thể kéo dài cho đến khi kết thúc thủ thuật và có một vài trường hợp về chứng quên thuận chiều kéo dài đã được báo cáo (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

***Nguy cơ té ngã và gãy xương cao hơn đối với những người dùng đồng thời với các thuốc an thần (bao gồm cả đồ uống có cồn) và ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận: Khả năng xảy ra phản ứng bất lợi cao hơn ở bệnh nhân suy thận nặng (xem *Liều dùng và cách dùng*)

Lệ thuộc thuốc: midazolam có thể gây ra sự phụ thuộc về thể chất, ngay cả khi sử dụng ở liều điều trị. Ngưng thuốc (đặc biệt là ngưng thuốc đột ngột) sau khi tiêm tĩnh mạch kéo dài có thể gây ra các triệu chứng ngưng thuốc, bao gồm co giật khi ngưng thuốc (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*). Các trường hợp lạm dụng thuốc đã được báo cáo.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng về tim mạch đã xảy ra. Các biến chứng đe dọa tính mạng phổ biến hơn ở người lớn trên 60 tuổi và bệnh nhân suy hô hấp trước đó hoặc suy giảm chức năng tim, đặc biệt là khi tốc độ tiêm thuốc quá nhanh hoặc liều cao (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc*).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và xử trí

Triệu chứng

Giống như các thuốc benzodiazepine khác, midazolam thường gây buồn ngủ, thất điều, rối loạn vận ngôn, và rung giật nhãn cầu. Quá liều midazolam hiếm khi đe dọa đến tính mạng nếu dùng thuốc đơn trị, nhưng có thể dẫn đến chứng mất phản xạ, ngưng thở, hạ huyết áp, ức chế hô hấp-tim mạch và hiếm gặp hơn là hôn mê. Hôn mê thường kéo dài một vài giờ nhưng có thể kéo dài hơn và mang tính chu kỳ, đặc biệt đối với bệnh nhân cao tuổi. Tác dụng ức chế hô hấp của benzodiazepine nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh hô hấp. Các benzodiazepine làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm cả rượu.

Xử trí

Theo dõi dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân và bắt đầu điều trị hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Đặc biệt, bệnh nhân có thể cần điều trị triệu chứng đối với ảnh hưởng trên tim mạch hoặc thần kinh trung ương.

Nếu sử dụng đường uống nên ngăn chặn việc hấp thu thêm bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp, ví dụ: điều trị trong vòng 1-2 giờ với than hoạt tính. Nếu than hoạt tính được sử dụng, bảo vệ đường hô hấp là bắt buộc đối với bệnh nhân buồn ngủ. Rửa dạ dày có thể được xem xét, tuy nhiên không phải là một biện pháp thông thường.

Nếu suy nhược hệ thần kinh trung ương nghiêm trọng, xem xét việc sử dụng flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepine. Điều này chỉ nên được thực hiện trong các môi trường có đủ điều kiện theo dõi chặt chẽ. Do có thời gian bán hủy ngắn (khoảng một giờ), bệnh nhân sử dụng flumazenil cần được theo dõi sau khi thuốc hết tác dụng. Flumazenil phải được sử dụng hết sức thận trọng ở các bệnh nhân có sử dụng thuốc chống động kinh (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng). Tham khảo thông tin kê đơn của flumazenil, để biết thêm thông tin về việc sử dụng đúng loại thuốc này.

Đặc tính dược lý

Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc ngủ và an thần, dẫn xuất benzodiazepine, mã ATC: N05CD08.

Midazolam là một dẫn xuất của nhóm imidazobenzodiazepine. Khi ở dạng bazơ tự do thuốc có tính ưa mỡ và hòa tan kém trong nước.

Nitơ kiềm ở vị trí 2 của vòng imidazobenzodiazepin có thể làm midazolam tạo muối với các acid, các muối này tạo ra một dung dịch tiêm hoặc tiêm truyền ổn định và dung nạp tốt.

Cơ chế tác dụng

Tác dụng lên thần kinh trung ương của các thuốc benzodiazepin được thực hiện thông qua việc tăng cường dẫn truyền thần kinh GABAergic ở synap thần kinh ức chế. Với sự hiện diện của benzodiazepine, ái lực của thụ thể GABA đối với chất dẫn truyền thần kinh được tăng cường thông qua điều biến dị lập thể dương tính dẫn đến tăng hoạt động giải phóng GABA trên dòng ion chloride màng sau synap.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lý của midazolam được đặc trưng bởi thời gian tác dụng ngắn do chuyển hóa nhanh. Midazolam có tác dụng an thần và gây ngủ mạnh. Ngoài ra, midazolam còn có tác dụng giải lo âu, chống co giật và giãn cơ.

Midazolam làm suy giảm chức năng tâm thần vận động sau khi dùng liều đơn và/hoặc nhiều liều, nhưng gây ra những thay đổi tối thiểu về huyết động.

Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, triệu chứng quên thuận chiều trong thời gian ngắn có thể xảy ra; (bệnh nhân không nhớ các sự kiện xảy ra tại thời điểm thuốc có tác dụng mạnh nhất).

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Sau khi tiêm bắp, sự hấp thu midazolam từ mô cơ nhanh chóng và hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút. Sinh khả dụng tuyệt đối sau khi tiêm bắp là trên 90%.

Sau khi sử dụng qua đường trực tràng, midazolam được hấp thu nhanh. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 30 phút. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 50%.

Phân bố

Khi midazolam được tiêm qua đường tĩnh mạch, đường cộng và thời gian - nồng độ trong huyết tương thể hiện sự phân bố một hoặc hai pha khác biệt. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định từ 0,7 đến 1,2 l/kg.

Khoảng 96-98% midazolam liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin. Midazolam qua dịch não tủy chậm với số lượng nhỏ. Đã có chứng minh rằng midazolam vượt qua hàng rào nhau thai chậm và có thể đi vào tuần hoàn của thai nhi. Một lượng nhỏ midazolam cũng được tìm thấy trong sữa mẹ.

Chuyển hóa

Midazolam gần như bị đào thải hoàn toàn qua chuyển hóa. Tỷ lệ chuyển hóa qua gan ước tính là 30-60%. Midazolam được hydroxyl hóa bởi isoenzym CYP3A4 thuộc hệ cytochrome P450. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương và nước tiểu là 1'-hydroxymidazolam.

Nồng độ trong huyết tương của 1'-hydroxymidazolam là 12%.

1' hydroxymidazolam có hoạt tính dược lý, nhưng chỉ đóng góp tối thiểu (khoảng 10%) vào tác dụng của midazolam tiêm tĩnh mạch.

Thải trừ

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, thời gian bán thải của midazolam nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2,5 giờ. Độ thanh thải huyết tương là 300 đến 500 ml/phút. Midazolam được đào thải chủ yếu qua thận (60-80% liều sử dụng) và được tìm thấy dưới dạng 1'-hydroxymidazolam liên hợp glucuronid. Không quá 1% liều sử dụng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải của 1'-hydroxymidazolam là dưới 1 giờ. Khi truyền midazolam qua đường tĩnh mạch được động học của quá trình thải trừ tương tự như khi tiêm tĩnh mạch nhanh. Dùng lặp lại midazolam không gây cảm ứng các enzyme chuyển hóa thuốc.

Người lớn tuổi: Ở người lớn trên 60 tuổi, thời gian bán thải có thể kéo dài đến 4 lần.

Trẻ em: Mặc dù mức độ hấp thu midazolam qua đường trực tràng ở trẻ em tương tự như ở người lớn, nhưng sinh khả dụng lại thấp hơn (5-18%). Thời gian bán thải sau khi sử dụng qua đường tĩnh mạch và đường trực tràng ngắn hơn (1-1,5 giờ) ở trẻ từ 3 đến 10 tuổi so với người lớn. Sự khác biệt này là do độ thanh thải ở trẻ em cao hơn.

Trẻ sơ sinh

Ở trẻ sơ sinh, thời gian bán thải trung bình là 6-12 giờ, có lẽ là do chức năng chuyển hóa của gan chưa hoàn thiện và độ thanh thải bị giảm xuống. Trẻ sơ sinh bị suy gan và suy thận do ngạt có nguy cơ tăng cao nồng độ midazolam do thay đổi và giảm đáng kể độ thanh thải (xem **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc**)

Béo phì: Thời gian bán thải trung bình ở người béo phì cao hơn ở người không béo phì (5,9 giờ so với 2,3 giờ). Điều này là do sự gia tăng khoảng 50% thể tích phân bố tính theo thể trọng. Độ thanh thải khác biệt không đáng kể ở bệnh nhân béo phì và không béo phì.

Bệnh nhân suy gan: Thời gian bán thải ở bệnh nhân xơ gan có thể dài hơn và độ thanh thải nhỏ hơn so với những người tình nguyện khỏe mạnh (xem **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân suy thận: Được động học của midazolam dạng không liên kết không thay đổi ở bệnh nhân suy thận nặng. Chất chuyển hóa chính có hoạt tính được lý nhẹ, 1'-hydroxymidazolam glucuronide, được bài tiết qua thận, tích tụ ở bệnh nhân suy thận nặng. Sự tích tụ này tạo ra tác dụng an thần kéo dài.

Do đó, midazolam nên được sử dụng cẩn thận và điều chỉnh liều để đạt được hiệu quả mong muốn (xem **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân bị bệnh nặng: Thời gian bán thải của midazolam kéo dài gấp 6 lần ở những bệnh nhân bị bệnh nặng.

Bệnh nhân suy tim: Thời gian bán thải ở bệnh nhân suy tim sung huyết kéo dài hơn so với những người khỏe mạnh (xem **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc**).

Đặc tính của thuốc

Danh mục tá dược

Acid hydrochloric đậm đặc, sodium chloride, sodium hydroxide (để điều chỉnh pH), nước pha tiêm.

Tương kỵ

Không được pha loãng dung dịch tiêm/truyền Zodamid với dung dịch Macrodex 6% trong glucose.

Không được trộn dung dịch tiêm/truyền Zodamid với dung dịch kiềm.

Midazolam kết tủa trong dung dịch chứa hydro cacbonat.

Không được trộn lẫn Zodamid với các thuốc khác trừ những thuốc được đề cập trong phần **Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác**.

Hạn dùng

4 năm kể từ ngày sản xuất

Thuốc nên được sử dụng ngay sau khi mở ống

Hạn dùng sau khi pha loãng

Độ ổn định hóa học và vật lý trong quá trình sử dụng đã được chứng minh là ổn định trong 24 giờ ở 25 °C và 3 ngày ở nhiệt độ 2-8°C khi pha trong các dung dịch tiêm truyền sau: natri clorid 0,9%, glucose 5% và 10%, dung dịch Ringer và dung dịch Hartmann.

Theo quan điểm vi sinh, dung dịch pha loãng phải được sử dụng ngay lập tức. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian và điều kiện bảo quản khi đang sử dụng thuộc trách nhiệm của người dùng và không lâu hơn 24 giờ ở điều kiện bảo quản 2°C - 8°C, trừ khi quá trình pha loãng thực hiện trong điều kiện vô trùng đã được kiểm soát và thẩm định.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ánh sáng. Không đông lạnh.

Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Ống thủy tinh không màu loại 1 ml.

Quy cách đóng gói

Hộp 10 ống

Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác

Tương thích với các loại dịch truyền sau đây:

- Dung dịch natri clorid 0,9%
- Dung dịch glucose 5%
- Dung dịch glucose 10%
- Dung dịch Ringer
- Dung dịch Hartmann

Để truyền tĩnh mạch, dung dịch thuốc midazolam có thể được pha loãng với một trong các dung dịch nêu trên với tỉ lệ 15 mg midazolam trong 100 đến 1000 ml dung dịch tiêm truyền.

Dung dịch tiêm/truyền midazolam chỉ dùng một lần.

Dung dịch phải được kiểm tra bằng mắt trước khi dùng. Chỉ nên sử dụng dung dịch trong suốt không chứa các tiểu phân nhìn thấy được.

Bất kỳ thuốc hoặc chất thải không sử dụng phải được xử lý theo quy định của địa phương.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

CƠ SỞ SẢN XUẤT

HBM Pharma s.r.o.

Sklabinska 30, 036 80 Martin, Slovakia

CƠ SỞ XUẤT XƯỞNG

Joint Stock Company "Kalcex"

71E Krustpils St., Riga, LV-1057, Latvia



Kalcex

21.11.2024. HVN/15/2
509135