

Thuốc này chỉ dùng

Để xa tâm

Đọc kỹ hướng dẫn sử

Nếu cần thêm thông tin

Thông báo cho bác sỹ về các tác dụng không

TÊN THUỐC

Pacifiam

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐCMỗi 1 ml dung dịch chứa:

Thành phần hoạt chất: Midazolam hydrochloride 5,56 mg tương đương midazolam 5 mg

Thành phần tá dược: Nước cất pha tiêm, natri clorid, acid hydrocloric

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm

Mô tả dạng bào chế: Dung dịch trong, không màu, pH từ 2,9-3,7, nồng độ Osmolality từ 275-305 mOsmol/kg.

CHỈ ĐỊNH

Pacifiam là thuốc an thần được chỉ định:

Người lớn

- An thần tĩnh trước và trong khi chẩn đoán hoặc trong quá trình điều trị có hay không có gây tê cục bộ.
- Trong gây mê:
 - Tiền mê trước khi cảm ứng mê
 - Cảm ứng mê
 - Như là một thành phần an thần trong gây mê có kết hợp.
- An thần trong phòng chăm sóc tích cực.

Ở trẻ em

- An thần tĩnh trước và trong khi chẩn đoán hoặc trong quá trình điều trị có hay không có gây tê cục bộ.
- Trong gây mê:
 - Tiền mê trước khi cảm ứng mê
- An thần trong phòng chăm sóc tích cực

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG**•Liều dùng**Liều chuẩn

Midazolam là thuốc an thần mạnh nên phải thực hiện thăm dò liều và tiêm chậm. Khuyến cáo phải thực hiện thăm dò liều để đạt mức an thần mong muốn và 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 mạn 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 theo bảng dưới đây:

Chỉ định	Người lớn < 60 tuổi	Người lớn ≥ 60 tuổi/ suy nhược hoặc có bệnh mạn tính	Trẻ em
An thần tĩnh	Đường tĩnh mạch: Liều khởi đầu: 2-2,5 mg Liều thăm dò: 1 mg Tổng liều: 3,5-7,5 mg	Đường tĩnh mạch: Liều khởi đầu: 0,5-1 mg Liều thăm dò: 0,5-1 mg Tổng liều: < 3,5 mg	Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 tháng - 5 tuổi: Liều khởi đầu: 0,05-0,1 mg/kg Tổng liều: < 6 mg Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 -12 tuổi: Liều khởi đầu: 0,025-0,05 mg/kg Tổng liều: < 10 mg Qua đường trực tràng, trẻ > 6 tháng: 0,3-0,5 mg/kg Tiêm bắp từ 1-15 tuổi: 0,05-0,15 mg/kg
Tiền mê	Đường tĩnh mạch: liều lặp lại 1-2 mg Tiêm bắp: 0,07-0,1 mg/kg	Đường tĩnh mạch: Liều khởi đầu: 0,5 mg Tăng tốc độ tiêm từ từ nếu cần. Tiêm bắp: 0,025-0,05 mg/kg	Qua đường trực tràng, trẻ > 6 tháng: 0,3-0,5 mg/kg Tiêm bắp 1-15 tuổi: 0,08-0,2 mg/kg
Cảm ứng mê	Đường tĩnh mạch: 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3-0,35 không sử dụng chất tiền mê)	Đường tĩnh mạch: 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 không chuẩn mê)	
Thành phần an thần trong gây mê phối hợp	Đường truyền tĩnh mạch: Liều truyền ngắt quãng 0,03-0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục 0,03-0,1 mg/kg/giờ	Đường tĩnh mạch: Dùng liều thấp hơn liều khuyến cáo đối với người < 60 tuổi	
An thần trong phòng chăm sóc tích cực	Đường tĩnh mạch: Liều tấn công: 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 thiếu tháng < 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 tấn công: 0,05-0,2 mg/kg Liều duy trì: 0,06-0,12 mg/kg/giờ

• Cách dùng**An thần tĩnh**

Midazolam được sử dụng qua đường tĩnh mạch trong các trường hợp an thần tĩnh dùng trong chẩn đoán hoặc trong phẫu thuật. Liều lượng cần được thăm dò theo từng cá nhân, và không tiêm nhanh hay tiêm nhanh một lần với lượng lớn. Tác dụng bắt đầu gây an thần có thể thay đổi theo từng cá nhân tùy thuộc vào thể trạng của từng 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 sau khoảng từ 5 đến 10 phút.

Người lớn

Midazolam sử dụng qua đường tĩnh mạch phải được 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 quá trình điều trị. Có thể sử dụng các liều 1 mg tiếp theo nếu cần thiết. Tổng liều trung bình là 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 mạn tính, liều khởi đầu từ 0,5 đến 1 mg và dùng trước khi bắt đầu thủ thuật 5-10 phút. Có thể tiêm thêm các liều từ 0,5 đến 1 mg nếu cần thiết. Ở những bệnh nhân này, nồng độ đỉnh đạt đến chậm hơn, cần tiêm midazolam rất chậm và cẩn thận. Tổng liều lớn hơn 3,5 mg thường không cần thiết.

Trẻ em

Tiêm qua đường tĩnh mạch: nên thực hiện thăm dò liều midazolam từ từ để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Liều khởi đầu của midazolam 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 hoặc sử dụng liều lặp lại. Nếu cần thêm tác dụng an thần, tiếp tục dò liều bằng cách tăng dần lượng nhỏ đến khi đạt đến mức độ an thần phù hợp. Trẻ nhỏ dưới 5 tuổi có thể cần liều cao hơn (mg/kg) so với trẻ lớn và thanh thiếu niên.

- Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi: thường dễ bị tổn thương đường hô hấp và giảm thông khí. Vì lý do này, khuyến cáo không nên sử dụng thuốc trong an thần tĩnh ở trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi.
- Bệnh nhi từ 6 tháng đến 5 tuổi: liều khởi đầu 0,05 đến 0,1 mg/kg. Tổng liều có thể lên đến 0,6 mg/kg để đạt đến mức độ an thần như mong muốn, nhưng tổng liều không nên 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.
- Bệnh nhi từ 6 đến 12 tuổi: liều khởi đầu 0,025 đến 0,05 mg/kg. Tổng liều đến 0,4 mg/kg và 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.
- Bệnh nhi từ 12 đến 16 tuổi: nên dùng liều 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 cuối ống bơm tiêm. Nếu như thể tích sử dụng quá nhỏ, có thể pha thêm nước để đạt đến thể tích 10 ml. Tổng liều nên được sử dụng một lần và tránh sử dụng lặp lại qua đường trực tràng. Khuyến cáo không nên sử dụng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi vì không có đầy đủ số liệu nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân này.

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

Ở trẻ em dưới 15 kg thể trọng, 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 được sử dụng kết hợp với các thuốc kháng cholinergic. Trong chỉ định này, midazolam nên được tiêm bắp sâu vào khối cơ lớn từ 20 đến 60 phút trước khi cảm ứng mê, hoặc ưu tiên sử dụng qua đường trực tràng ở trẻ em (xem phần dưới). Phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận sau khi tiền mê vì mức nhạy cảm của từng cá nhân khác nhau và triệu chứng quá liều có thể xảy ra.

Người lớn

Khi sử dụng an thần trước phẫu thuật có thể giảm nhẹ trí nhớ về các sự kiện tiền phẫu thuật, liều khuyến cáo đối với người lớn theo bảng phân loại thể trạng bệnh nhân của hiệp hội gây mê hồi sức Mỹ và dưới 60 tuổi là từ 1-2 mg đường tĩnh mạch và lặp lại liều nếu cần 1-2 mg tiêm đường tĩnh mạch, hoặc 0,07 đến 0,1 mg/kg tiêm bắp. Cần phải giảm liều và điều chỉnh phù hợp theo từng cá nhân khi sử dụng midazolam cho người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hay bị bệnh mạn tính. Khuyến cáo liều khởi đầu đường tĩnh mạch là 0,5 mg và có thể tăng tốc độ tiêm từ từ nếu cần. Khuyến cáo nên sử dụng liều từ 0,025 đến 0,05 mg/kg qua tiêm bắp. Khi chỉ định đồng thời với các thuốc gây nghiện, cần giảm liều midazolam. Liều thông thường từ 2 đến 3 mg.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh từ 0 - 6 tháng tuổi

Khuyến cáo không nên sử dụng ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì chưa có đầy đủ số liệu nghiên cứu.

Trẻ trên 6 tháng tuổi

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

Sử dụng qua đường tiêm bắp: vì tiêm bắp gây đau nhức, đường dùng này chỉ được dùng đến trong những trường hợp ngoại lệ. Nên chọn đường trực tràng. Tuy nhiên liều từ 0,08 đến 0,2 mg/kg sử dụng qua đường tiêm bắp tỏ ra hiệu quả và an toàn. Ở trẻ từ 1 tuổi đến 15 tuổi, có thể sử dụng liều cao hơn 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.

Cảm ứng mê

Người lớn

Nếu như midazolam được sử dụng để cảm ứng 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 đến hiệu quả mong muốn tùy theo tuổi của bệnh nhân và tình trạng lâm sàng. Khi midazolam được sử dụng trước hay kết hợp với các thuốc khác qua đường tĩnh mạch hay qua đường khí dung để cảm ứng mê, liều khởi đầu của mỗi thuốc phải được giảm. Mức độ gây mê mong muốn đạt được theo từng bước của quá trình thăm dò liều. Liều midazolam qua đường tĩnh mạch để cảm ứng mê nên được tiêm chậm và tăng dần. Mỗi bước tăng không quá 5 mg mỗi lần và được tiêm lâu hơn 20-30 giây để khoảng thời gian giữa 2 lần tăng liên tiếp là 2 phút.

Ở người lớn dưới 60 tuổi, thông thường liều tiêm qua tĩnh mạch từ 0,15 đến 0,2 mg/kg là đủ. Ở người lớn dưới 60 tuổi không sử dụng chất tiền mê để phẫu thuật, liều dùng có thể cao hơn (0,3 tới 0,35 mg/kg qua đường tĩnh mạch). Nếu cần để kết thúc giai đoạn cảm ứng mê, có thể tăng liều khoảng 25% so liều khởi đầu. Giai đoạn cảm ứng mê có thể thay thế bằng cách gây mê qua đường khí dung. Trong trường hợp đề kháng, tổng liều 0,6 mg/kg có thể được sử dụng để cảm ứng mê, nhưng ở liều lớn hơn này cũng có thể kéo dài giai đoạn hồi tỉnh.

Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hay bị bệnh mạn tính, liều dùng giảm đáng kể, ví dụ giảm xuống 0,05 - 0,15 mg/kg khi dùng đường tĩnh mạch trong 20 - 30 giây và có tác dụng sau 2 phút. Thông thường người lớn trên 60 tuổi không sử dụng tiền mê thì cần liều cao midazolam hơn để cảm ứng mê, khuyến cáo dùng liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,3 mg/kg. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc suy nhược sẽ không sử dụng tiền mê thì phải sử dụng liều midazolam thấp hơn để cảm ứng mê. Thông thường liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,25 mg/kg là đủ.

Thành phần an thần trong gây mê phối hợp

Người lớn

Có thể sử dụng midazolam như là thành phần gây an thần trong gây mê phối hợp bằng cách hoặc sử dụng những liều nhỏ ngắn quãng qua đường tĩnh mạch (liều từ 0,03-0,1 mg/kg) hoặc truyền liên tục qua đường tĩnh mạch (liều từ 0,03-0,1 mg/kg/giờ), đặc biệt kết hợp với các thuốc giảm đau. Liều lượng và khoảng cách giữa các liều thay đổi tùy thuộc vào phản ứng của từng bệnh nhân.

Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hay có bệnh mạn tính, sẽ dùng liều duy trì thấp hơn.

An thần trong chăm sóc tích cực

Mức độ mê mong muốn được thực hiện bằng cách dò liều midazolam bằng đường truyền liên tục hoặc tiêm bolus ngắt quãng, tùy theo yêu cầu lâm sàng, tình trạng thể chất, tuổi và sự phối hợp thuốc (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Người lớn

Liều tấn công qua đường tĩnh mạch: 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 20-30 giây để khoảng cách giữa 2 lần tăng liên tiếp là 2 phút. Ở các bệnh nhân giảm lưu lượng máu, cơ mạch, hoặc hạ thân nhiệt, liều tấn công nên được giảm hoặc bỏ qua. Khi kết hợp với các 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 dò liều do các thuốc giảm đau cũng có tác dụng an thần.

Liều duy trì qua đường tĩnh mạch: có thể sử dụng các liều từ 0,03 tới 0,2 mg/kg/giờ. Ở các bệnh nhân giảm lưu lượng máu, cơ 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 nhỏ hơn 6 tháng tuổi

Nên truyền midazolam liên tục qua đường tĩnh mạch, bắt đầu với liều 0,03 mg/kg/giờ (0,5 µg/kg/phút) ở trẻ sơ sinh thiếu tháng < 32 tuần thai hoặc 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 sử dụng liều tấn công qua đường tĩnh mạch ở các 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 được nồng độ điều trị trong 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 sự bão hòa oxy.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi

Ở các bệnh nhi đặt nội khí quản và thông khí, liều tấn công từ 0,05 đến 0,2 mg/kg tiêm chậm đường tĩnh mạch ít nhất từ 2 đến 3 phút nhằm xác định hiệu quả lâm sàng mong muốn. Không nên tiêm nhanh qua đường tĩnh mạch. Liều tấn công tiếp theo được truyền liên tục với liều 0,06 đến 0,12 mg/kg/giờ (1 đến 2 µg/kg/phút). Tốc độ truyền có thể tăng hoặc giảm (nói chung khoảng 25% so với tốc độ truyền ban đầu hay tốc độ truyền tiếp theo sau), hoặc có thể bổ sung thêm liều midazolam qua đường tĩnh mạch nhằm làm tăng hay duy trì tác dụng mong muốn.

Khi bắt đầu tiêm truyền midazolam ở các bệnh nhi bị tổn thương huyết động, liều tấn công thông thường nên được thăm dò theo mức độ tăng dần từng lượng nhỏ và cần theo dõi tình trạng huyết động ở bệnh nhân, như giảm huyết áp. Các bệnh nhân dễ có nguy cơ bị suy hô hấp do tác dụng của midazolam và cần phải theo dõi cẩn thận nhịp hô hấp và sự 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.

Trên các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút) được động học của midazolam liều đơn đường tiêm tĩnh mạch tương tự trên những người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi truyền kéo dài ở những bệnh nhân cấp cứu, thời gian trung bình có tác dụng an thần ở những bệnh nhân suy thận (thấy được sau khi truyền kéo dài ở những bệnh nhân điều trị cấp cứu) tăng lên do tích lũy α -hydroxymidazolam glucuronide.

Không có dữ liệu riêng trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút) dùng midazolam để gây mê.

Bệnh nhân suy gan

Trên bệnh nhân suy gan, giảm thanh thải midazolam qua đường tiêm tĩnh mạch kèm theo tăng thời gian bán thải. Vì thế tác dụng lâm sàng có thể mạnh và kéo dài hơn. Có thể giảm liều midazolam và theo dõi các dấu hiệu sống (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**)

Trẻ em

Xem thông tin như trên và xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**.

Hướng dẫn cách sử dụng

Thuốc chỉ dùng một lần cho bệnh nhân và nên sử dụng ngay sau khi mở nắp. Không được sử dụng nếu như phát hiện có tiểu phân lạ. Loại bỏ bất cứ phần dung dịch nào chưa sử dụng hết.

Khi tiêm truyền liên tục, dung dịch thuốc tiêm midazolam có thể được pha loãng với tỷ lệ 15 mg midazolam với 100 – 1000 ml dung dịch sau đây: NaCl 0,9 %; dextrose 5 %; dextrose 10 % và dung dịch Ringer lactate.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn cảm với nhóm benzodiazepine hoặc bất kỳ thành phần của thuốc.

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Midazolam cần được chỉ định bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc theo dõi và hỗ trợ chức năng hô hấp, tim mạch và bởi những người được đào tạo đặc biệt trong việc nhận biết và xử lý các tác dụng phụ dự kiến bao gồm hồi sức hô hấp và tim. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng về tim mạch đã được báo cáo. Chúng bao gồm suy giảm hô hấp, ngưng thở, ngưng tim và/hoặc ngừng tim. Những sự cố đe dọa tính mạng như vậy có nhiều khả năng xảy ra khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Cần đặc biệt thận trọng khi chỉ định an thần có ý thức ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp.

Trẻ em

Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tác nghẽn hô hấp và giảm thông khí, do đó phải thực hiện thăm dò liều với từng lượng nhỏ đến khi đạt tác dụng lâm sàng. Tiến hành theo dõi nhịp hô hấp và sự bão hòa oxy cẩn thận.

Khi tiêm mê bằng midazolam, cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ sau khi tiêm vì mỗi bệnh nhân có mức nhạy cảm khác nhau nên 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 mạn tính hoặc suy nhược:
 - Suy hô hấp mạn
 - Suy thận mạn, thiếu năng gan hoặc suy chức năng tim
 - Bệnh nhi có bất thường về tim mạch

Các bệnh nhân thuộc nhóm này sử dụng liều thấp hơn (xem **Cách dùng, liều dùng**) và phải được theo dõi liên tục để phát hiện sớm các dấu hiệu thay đổi của các chức năng sống.

Nên thận trọng khi sử dụng Benzodiazepine ở các bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu và ma túy.

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

Dung nạp

Hiệu lực an thần của midazolam bị giảm tác dụng khi sử dụng trong thời gian dài cũng được ghi nhận tại phòng chăm sóc tích cực.

Lệ thuộc thuốc

Khi midazolam được sử dụng để gây an thần trong thời gian dài ở phòng chăm sóc tích cực, có thể gây ra tình trạng lệ thuộc thuốc. Nguy cơ xảy ra lệ thuộc thuốc tỉ lệ thuận với liều sử dụng và thời gian điều trị. Nguy cơ lệ thuộc thuốc cũng cao hơn ở bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu và ma túy (xem mục **Tác dụng không mong muốn**).

Hội chứng ngưng thuốc

Trong thời gian điều trị kéo dài với midazolam tại phòng chăm sóc tích cực, có thể xảy ra tình trạng lệ thuộc thuốc. Do đó, khi ngưng sử dụng có thể gây ra các triệu chứng ngưng thuốc. Các triệu chứng theo sau có thể xảy ra: nhức đầu, đau cơ, lo âu, căng thẳng, kích động, nhầm lẫn, nóng giận, mất ngủ, thay đổi tính tình, ảo giác và co giật. Khuyến cáo nên giảm liều từ từ trước khi ngưng thuốc.

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 truyền midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hay rời khỏi phòng khám khi có người đi kèm.

Các phản ứng nghịch phát

Đã có báo cáo về 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, gây sự, kích động kịch phát và hành hung xảy ra khi sử dụng midazolam. Các phản ứng này có thể xảy ra ở liều cao và/hoặc khi tiêm nhanh. Tỷ lệ xảy ra cao nhất được ghi nhận ở trẻ em và người lớn tuổi.

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 enzyme CYP3A4 (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

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 phần **Đặc tính dược động học**).

Trẻ em

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.

Các chức năng ở trẻ sơ sinh chưa phát triển đầy đủ nên triệu chứng suy hô hấp có thể kéo dài do tác dụng của midazolam.

Xảy ra bất thường về huyết động ở các bệnh nhi có vấn đề tim mạch cũng được ghi nhận, nên tránh tiêm truyền nhanh ở nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em nhỏ hơn 6 tháng tuổi

Ở nhóm bệnh nhân này, midazolam chỉ được chỉ định an thần trong phòng chăm sóc tích cực.

Bệnh nhân nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tác nghẽn đường thở và giảm thông khí, do đó tăng dần khoảng nhỏ liều dùng để có hiệu quả lâm sàng và phải theo dõi cẩn thận nhịp thở cũng như độ bão hòa oxy.

Sử dụng đồng thời với alcohol/ các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương:

Nên tránh sử dụng đồng thời midazolam với alcohol hoặc/ và thuốc ức chế thần kinh trung ương. Việc sử dụng đồng thời như vậy có khả năng làm tăng tác dụng lâm sàng của midazolam, có thể bao gồm trầm cảm nghiêm trọng hoặc suy hô hấp trên lâm sàng (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy:

Cũng như các benzodiazepine khác, midazolam nên tránh ở những bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy.

Rủi ro khi sử dụng đồng thời với các thuốc opioid:

Sử dụng đồng thời midazolam và các thuốc opioid có thể dẫn đến an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Vì những rủi ro này, việc kê đơn đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các thuốc liên quan như midazolam với các thuốc opioid nên được dành riêng cho bệnh nhân không có lựa chọn điều trị thay thế. Nếu cần phải kê đơn midazolam đồng thời với các thuốc opioid, liều thấp nhất có hiệu quả nên được sử dụng, và thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt (xem liều khuyến cáo ở mục **Cách dùng, liều dùng**).

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh suy hô hấp và an thần. Nên thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc của họ (nếu có) để biết các triệu chứng này (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Tiêu chuẩn xuất viện:

Sau khi dùng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện khi được bác sĩ điều trị đồng ý và có người đi kèm. Phải khuyến cáo rằng bệnh nhân cần có người đi kèm khi trở về nhà sau khi xuất viện.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi ml, vì vậy có thể xem như thuốc "không có natri".

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có đầy đủ các số liệu về midazolam 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 cũng như đối với các benzodiazepine khác. Không có số liệu về trường hợp bị phơi nhiễm trong 2 tháng đầu tiên của thai kỳ.

Khi sử dụng midazolam trong kỳ cuối của thai kỳ, trong khi sinh hoặc sử dụng để cầm ỨNG MÊ khi sinh mổ đã gây ra các tác dụng không mong muốn trên người mẹ hoặc trên bào thai (nguy cơ bệnh đường hô hấp, loạn nhịp 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 thuốc thuộc nhóm 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 kì sau khi sinh.

FLAM

g theo đơn thuốc.

ay trẻ em!

đựng trước khi dùng.

xin hỏi ý kiến bác sĩ.

g mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Do đó không nên sử dụng 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 giải phẫu nào gần kỳ hạn sinh nở. Midazolam đi qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Các bà mẹ cho con bú được khuyến cáo cho con ngưng bú sữa mẹ 24 giờ sau khi sử dụng midazolam.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

An thần, mất trí nhớ, kém tập trung và suy chức năng cơ có thể ảnh hưởng bất lợi đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Trước khi dùng midazolam, bệnh nhân nên được khuyến cáo không điều khiển phương tiện giao thông và vận hành máy cho đến khi bình phục hoàn toàn. Bác sĩ sẽ quyết định khi nào nên bắt đầu lại các hoạt động này. Khuyến cáo khi xuất viện phải có người đi kèm.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác:

Tương tác dược động học

Midazolam được chuyển hóa bởi CYP3A4.

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

Các tương tác dược động học của midazolam với các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 rõ rệt hơn khi dùng đường uống so với đường tĩnh mạch, vì CYP3A4 cũng có ở đường tiêu hóa dưới và gan. Đối với đường uống, cả độ thanh thải toàn phần và sinh khả dụng sẽ bị thay đổi trong khi đối với đường tiêm chỉ có độ thanh thải toàn phần bị ảnh hưởng.

Sau một liều đơn tiêm tĩnh mạch midazolam, có sự tác động tối đa lên hiệu ứng lâm sàng do sự ức chế của CYP3A4 sẽ nhỏ trong khi thời gian tác dụng có thể kéo dài. Tuy nhiên, sau khi dùng liều kéo dài của midazolam, cả cường độ và thời gian tác dụng sẽ tăng lên khi có sự hiện diện của sự ức chế CYP3A4.

Không có nghiên cứu nào có sẵn về sự thích ứng của CYP3A4 trên dược động học của midazolam sau khi tiêm bắp và trực tràng. Người ta cho rằng những tương tác này đối với tiêm trực tràng sẽ ít rõ rệt hơn so với đường uống vì đường tiêu hóa được bỏ qua, trải lại sau khi tiêm bắp thì ảnh hưởng của sự thích ứng của CYP3A4 không khác biệt đáng kể so với tiêm tĩnh mạch.

Do đó, nên theo dõi cẩn thận các hiệu ứng lâm sàng và các dấu hiệu sống trong quá trình sử dụng midazolam, xem xét rằng chúng có thể mạnh hơn và kéo dài hơn sau khi dùng đồng thời với một chất ức chế CYP3A4, ngay cả khi chỉ dùng một lần. Chú ý là dùng liều cao hoặc truyền dài hạn midazolam cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, ví dụ: trong thời gian chăm sóc đặc biệt, có thể dẫn đến tác dụng buồn ngủ kéo dài, phục hồi chậm và suy hô hấp, do đó cần điều chỉnh liều.

Đối với chất cảm ứng, cần biết rằng quá trình cảm ứng cần vài ngày để đạt được hiệu quả tối đa và cũng cần vài ngày để tiêu tan. Điều trị ngắn hạn với một chất cảm ứng (không giống như điều trị vài ngày với một chất cảm ứng) được dự kiến sẽ dẫn đến tương tác thuốc ít rõ ràng hơn với midazolam. Tuy nhiên, đối với các chất kích thích mạnh, một cảm ứng thích hợp ngay cả sau khi điều trị ngắn hạn không thể được loại trừ.

Chưa có bằng chứng cho thấy midazolam có làm thay đổi dược động học của các thuốc khác.

Những thuốc ức chế CYP3A

Thuốc kháng nấm nhóm Azole

Ketoconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch gấp 5 lần trong khi thời gian bán hủy tăng gấp 3 lần. Nếu phải tiêm midazolam cùng với thuốc ức chế CYP3A mạnh như ketoconazole, cần được thực hiện trong một đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) hoặc cơ sở có trang thiết bị tương tự mà được đảm bảo giám sát liên tục chặt chẽ và quản lý y tế phù hợp trong trường hợp suy hô hấp và/hoặc an thần kéo dài. Nên cân nhắc liều gây chóng mặt và việc điều chỉnh liều, đặc biệt nếu dùng nhiều hơn một liều đơn midazolam tiêm tĩnh mạch. Đề xuất tương tự cũng có thể áp dụng cho các thuốc kháng nấm nhóm azole khác. Đã có các báo cáo các thuốc này làm tăng tác dụng an thần của midazolam tiêm tĩnh mạch, mặc dù ít hơn.

Voriconazole làm tăng nồng độ midazolam dùng đường tĩnh mạch (trong huyết tương) gấp 3 lần trong khi thời gian bán thải tăng khoảng 3 lần.

Fluconazole và itraconazole đều làm tăng 2-3 lần nồng độ trong huyết tương của midazolam khi dùng đường tĩnh mạch đồng thời tăng thời gian bán hủy lên 2,4 lần đối với itraconazole và 1,5 lần đối với fluconazole.

Posaconazole làm tăng khoảng 2 lần nồng độ trong huyết tương của midazolam khi dùng đường tĩnh mạch.

Cần lưu ý rằng nếu midazolam dùng đường uống, nồng độ sẽ cao hơn đáng kể so với các thông tin nêu trên, đặc biệt là với ketoconazol, itraconazol và voriconazol.

Thuốc này không được chỉ định đường uống.

Kháng sinh nhóm macrolide

Erythromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam khi dùng đường tĩnh mạch khoảng 1,6 - 2 lần đồng thời tăng thời gian bán hủy của midazolam lên 1,5-1,8 lần.

Clarithromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam lên 2,5 lần đồng thời tăng thời gian bán hủy của midazolam lên 1,5-2 lần.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

Roxithromycin: Trong khi không có đủ thông tin về roxithromycin đối với midazolam dùng đường tĩnh mạch, có ảnh hưởng nhẹ lên thời gian bán hủy của midazolam đường uống, tăng khoảng 30%, cho thấy tác dụng của roxithromycin đối với midazolam dùng đường tĩnh mạch có thể rất nhỏ.

Thuốc ức chế protease HIV

Sequinavir và các chất ức chế protease HIV khác: Dùng đồng thời với các chất ức chế protease có thể làm tăng nhiều nồng độ của midazolam. Khi phối hợp với ritonavir-lopinavir tăng cường, nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch tăng 5,4 lần, đồng thời tăng thời gian bán thải. Nếu midazolam đường tiêm được dùng chung với các chất ức chế protease HIV, việc thiết lập điều trị nên theo mô tả trong phần trên giống như thuốc kháng nấm azole, ketoconazole.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

Dựa trên dữ liệu cho các chất ức chế CYP3A4 khác, nồng độ trong huyết tương của midazolam dự kiến cao hơn đáng kể khi midazolam được dùng đường uống. Do đó các chất ức chế protease không nên được dùng chung với midazolam dùng đường uống.

Thuốc chẹn kênh canxi

Diltiazem: Một liều đơn diltiazem làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch khoảng 25% và thời gian bán hủy được kéo dài 43%.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

Verapamil / diltiazem làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống tương ứng lên 3 và 4 lần. Thời gian bán hủy của midazolam tăng tương ứng 41% và 49%.

Các loại thuốc khác

Atorvastatin cho thấy làm tăng 1,4 lần nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch so với nhóm chứng.

Thông tin bổ sung từ midazolam uống

Nefazodone làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường uống 4,6 lần và tăng thời gian bán thải 1,6 lần.

Aprepitant làm gia tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường uống gấp 3,3 lần sau 80 mg / ngày đồng thời tăng thời gian bán thải khoảng 2 lần.

Thuốc cảm ứng CYP3A

Rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch khoảng 60% sau 7 ngày dùng rifampicin 600 mg 1 lần/ngày. Thời gian bán hủy giảm khoảng 50-60%.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống

Rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống 98% ở các đối tượng khỏe mạnh và gần như hoàn toàn mất đi tác dụng và tâm thần.

Carbamazepine / phenytoin: liều lặp lại của carbamazepin hoặc phenytoin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống lên đến 90% và rút ngắn thời gian bán hủy lên đến 60%.

Efavirenz: Làm tăng gấp 5 lần tỷ lệ chất chuyển hóa qua CYP3A4 là α -hydroxymidazolam so với midazolam kháng định tác dụng gây cảm ứng CYP3A4 của nó.

Thuốc thảo dược

St John's Wort làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam khoảng 20-40% đồng thời làm giảm thời gian bán hủy khoảng 15 - 17%. Tùy thuộc vào chiết xuất Wort St John cụ thể, tác dụng gây cảm ứng CYP3A4 có thể thay đổi.

Tương tác được lực học (DDI)

Chỉ định dùng thuốc Midazolam với các thuốc an thần / thuốc ngủ khác và thuốc ức chế thần kinh trung ương, bao gồm rượu, có thể dẫn đến tăng tác dụng an thần và suy hô hấp.

Các ví dụ bao gồm các dẫn xuất opiates (được sử dụng như thuốc giảm đau, thuốc chống ho hoặc phương pháp điều trị thay thế), thuốc chống loạn thần, các thuốc benzodiazepine khác được sử dụng như thuốc an thần hoặc thuốc ngủ, các barbiturate, propofol, ketamine, etomidate; thuốc chống trầm cảm an thần, thuốc kháng histamin H1 thuốc hạ huyết áp tác động trung tâm.

Rượu có thể làm tăng đáng kể tác dụng an thần của midazolam. Bệnh nhân nên tránh uống rượu trong trường hợp sử dụng midazolam (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

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

Thuốc opioid: việc sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các loại thuốc liên quan như midazolam với opioid làm tăng nguy cơ gây mê, suy hô hấp, hôn mê và tử vong do tác dụng phụ trầm cảm của các chất ức chế thần kinh trung ương. Liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời nên hạn chế (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Tương kỵ:

Paciflam không được pha loãng với các dung dịch tiêm truyền khác ngoài các dung dịch được đề cập trong phần

Hướng dẫn cách sử dụng.

Cần kiểm tra sự tương thích trước khi sử dụng nếu pha trộn với các thuốc khác.

Midazolam kết tủa trong các dung dịch chứa bicarbonat. Về mặt lý thuyết, dung dịch tiêm midazolam có khả năng không ổn định trong các dung dịch có pH trung tính hoặc kiềm. Kết tủa sẽ tạo thành khi midazolam được pha trộn với albumin, amoxicillin natri, ampicillin natri, bumetamide, dexamethasone natri phosphat, dimenhydrinate, floxacillin natri, furosemide, hydrocortison natri succinate, pentobarbital natri, perphenazine, prochlorperazine edisylate, ranitidine hoặc thiopental natri hoặc trimethoprim sulfamethoxazole.

Khối được tạo thành ngay tiếp theo sau hình thành kết tủa trắng khi pha với nafcillin natri. Khối được tạo thành khi pha với ceftazidime.

Khi pha với methotrexate natri, kết tủa màu vàng được tạo thành. Khi pha với clonidine hydrochloride có sự đổi màu thành màu cam. Khi pha với omeprazole natri có sự đổi màu thành màu nâu, tiếp theo sự kết tủa màu nâu. Khi pha với forscarnet natri, phát sinh một loại khối.

Không nên pha midazolam với aciclovir, albumin, alteplase, acetazolam dinatri, diazepam, enoximone, fentanyl acid etate, fluorouracil, imipenem, mezlocillin natri, phenobarbital natri, phenytoin natri, potassium canrenoate, sulbactam natri, theophylline, trometamol, urokinase.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Dưới đây là những tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi dùng đường tiêm midazolam.

Tần suất gặp phải tác dụng không mong muốn được quy định như bảng dưới đây:

Rất thường gặp	≥ 1/10
Thường gặp	≥ 1/100 - < 1/10
Ít gặp	≥ 1/1.000 - < 1/100
Hiếm gặp	≥ 1/10.000 - < 1/1.000
Rất hiếm gặp	< 1/10.000
Không rõ	Không thể ước lượng được từ dữ liệu có sẵn

Rối loạn hệ miễn dịch:

Không rõ

Phản ứng quá mẫn (phản ứng trên da, phản ứng trên tim mạch, co thắt phế quản), sốc phản vệ, phù mạch.

Rối loạn tâm thần:

Không rõ

Trạng thái hoang mang, tâm trạng hưng phấn, ảo giác, mê sảng,

Các phản ứng như kích động, cử động không tự nguyện (bao gồm co cứng/co giật và run cơ), hiểu động thái quá, thù địch, phản ứng giận dữ, hung hăng, kích động và kích động kịch phát đã được báo cáo, đặc biệt là ở trẻ em và người già.

Sự phụ thuộc: Sử dụng midazolam ngay cả ở liều điều trị có thể dẫn đến sự phát triển của sự phụ thuộc và tolerance. Sau khi tiêm tĩnh mạch kéo dài, ngừng dùng, đặc biệt là ngừng đột ngột, có thể kèm theo các triệu chứng cai nghiện bao gồm co giật rút (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Các trường hợp lạm dụng đã được báo cáo.

Rối loạn hệ thần kinh:

Không rõ

An thần kéo dài, giảm tỉnh táo, buồn ngủ, nhức đầu, chóng mặt, mất điều hòa, an thần sau phẫu thuật, mất trí nhớ thuận chiều, thời gian của tác dụng có liên quan trực tiếp đến liều dùng. Chứng mất trí nhớ thuận chiều vẫn có thể xuất hiện vào cuối quy trình và trong các trường hợp riêng biệt, chứng mất trí nhớ kéo dài đã được báo cáo.

Co giật đã được báo cáo ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh, đặc biệt là ở trẻ sinh non có cân nặng dưới 1000g.

Rối loạn trên tim:

Không rõ

Các phản ứng có hại về tim mạch nghiêm trọng đã xảy ra. Bao gồm ngừng tim, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, giãn mạch. Các sự cố đe dọa đến tính mạng có nhiều khả năng xảy ra ở người lớn trên 60 tuổi và những người có suy hô hấp hoặc suy giảm chức năng tim, đặc biệt khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Không rõ

Các tác dụng phụ nặng trên tim bao gồm suy hô hấp, ngừng thở, ngừng tim; khó thở, co thắt thanh quản đã được báo cáo. Các sự cố đe dọa đến tính mạng có nhiều khả năng xảy ra ở người lớn trên 60 tuổi và những người có suy hô hấp hoặc suy giảm chức năng tim, đặc biệt khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Nấc cục.

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Không rõ

Buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng.

Rối loạn da và mô dưới da:

Không rõ

Phát ban nổi mề đay da, ngứa

Rối loạn chung và tại vị trí tiêm:

Không rõ

Mệt mỏi, ban đỏ và đau tại chỗ tiêm, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối.

Chẩn thương, ngộ độc và biến chứng:

Không rõ

Nguy cơ té ngã và gây xước tăng lên ở những người dùng đồng thời nhiều thuốc an thần (kể cả đồ uống có cồn) và ở người cao tuổi.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng

Giống như các thuốc benzodiazepine khác, midazolam thường gây buồn ngủ, mất điều hòa, nói lắp và rung giật nhãn cầu. Quá liều midazolam hiếm khi đe dọa đến tính mạng nếu thuốc được dùng đơn lẻ, nhưng có thể dẫn đến chứng mất phản xạ, ngừng thở, hạ huyết áp, suy tim và trong những trường hợp hiếm sẽ dẫn đến hôn mê. Hôn mê, nếu có, thường xảy ra trong vài giờ nhưng có thể kéo dài hơn và theo chu kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân cao tuổi. Tác dụng ức chế hô hấp do benzodiazepine nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân bị bệnh hô hấp.

Các benzodiazepine làm tăng tác dụng của các chất ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm alcohol.

Điều trị

Theo dõi các dấu hiệu quan trọng của bệnh nhân và tiến hành các biện pháp hỗ trợ được chỉ định theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Trong trường hợp đặc biệt, có thể cần điều trị triệu chứng cho các triệu chứng tim mạch hoặc hệ thần kinh trung ương.

Nếu lỡ nuốt bằng miệng thì cần ngăn chặn sự hấp thu bằng phương pháp thích hợp, ví dụ: điều trị trong 1-2 giờ với than hoạt tính. Nếu dùng than hoạt tính, việc bảo vệ đường hô hấp là bắt buộc đối với bệnh nhân buồn ngủ. Trong trường hợp đã nuốt vào bụng, có thể cần nhắc việc rửa dạ dày, tuy nhiên việc này không phải là biện pháp thường dùng.

Nếu bệnh nhân cảm thấy khó chịu trong nghiêm trọng, hãy xem xét việc sử dụng flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepine.

Chỉ dùng thuốc này dưới các điều kiện theo dõi chặt chẽ. Nó có thời gian bán thải ngắn (khoảng một giờ), do đó bệnh nhân dùng flumazenil sẽ cần được theo dõi sau khi tác dụng của nó suy giảm. Flumazenil được sử dụng hết số liều trong khi có thuốc làm giảm ngưỡng co giật (ví dụ như thuốc chống trầm cảm ba vòng). Tham khảo thông tin kê toa cho flumazenil để biết thêm thông tin về việc sử dụng đúng loại thuốc này.

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 tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút. Sinh khả dụng tuyệt đối sau khi tiêm bắp là trên 90%.

Hấp thu sau khi sử dụng qua đường trực tràng

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

Phân bố

Khi midazolam được tiêm qua đường tĩnh mạch, đường cong về 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 0,7-1,2 l/kg. Khoảng 96-98% midazolam liên kết với các protein trong huyết tương. Sự gắn kết chủ yếu với protein huyết tương albumin. Midazolam đi qua dịch não tủy không đáng kể. Ở người, midazolam đã được chứng minh đi qua nhau thai chậm và có thể đi vào hệ tuần hoàn của thai nhi. Một lượng nhỏ midazolam cũng được tìm thấy trong sữa mẹ.

Chuyển hóa

Midazolam bị đào thải hoàn toàn dưới dạng biến đổi sinh học. Khoảng 30 – 60% liều sử dụng được chuyển hóa qua gan. Midazolam được hydroxyl hóa bởi các isozyme của cytochrome P4503A4 và là chất chủ yếu bài tiết qua đường niệu và chất chuyển hóa trong huyết tương chính là alpha-hydroxymidazolam. Nồng độ alpha-hydroxymidazolam trong huyết tương là 12% so với midazolam. Alpha-hydroxymidazolam là một chất có tác dụng dược lý, nhưng chỉ đóng góp rất thiểu (khoảng 10%) tác dụng của midazolam dùng qua đường tĩnh mạch.

Đào thải

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, thời gian bán thải của midazolam ở giữa khoảng 1,5 – 2,5 giờ. Độ thanh lọc khoảng 300-500 ml/phút. Midazolam chủ yếu đào thải qua thận (60-80% liều sử dụng) và được tìm thấy dưới dạng liên hợp alpha-hydroxymidazolam glucuronat. Không quá 1% liều sử dụng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi. Khi tiêm truyền midazolam qua đường tĩnh mạch, động học của quá trình đào thải không khác so với khi tiêm nhanh một lần với lượng lớn.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người lớn tuổi

Người lớn trên 60 tuổi, thời gian bán thải có thể kéo dài đến bốn lần.

Trẻ em

Mức độ hấp thu qua đường trực tràng ở trẻ em cũng 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 nhỏ hơn từ 1-1,5 lần ở trẻ 3-10 tuổi khi so với người lớn. Sự khác biệt này là do độ thanh lọc ở trẻ em cao hơn.

Trẻ sơ sinh

Ở trẻ sơ sinh, thời gian bán thải trung bình đạt từ 6-12 giờ, nhiều khả năng là do chức năng gan chưa phát triển hoàn thiện và độ thanh lọc bị giảm xuống (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Béo phì

Thời gian bán thải trung bình ở người béo phì lớn hơn so với người không béo phì (5,9 so với 2,3 giờ). Nguyên nhân là do thể tích phân bố tăng lên khoảng 50% tính theo trọng lượng cơ thể. Độ thanh lọc không có sự khác biệt giữa bệnh nhân béo phì và không béo phì.

Bệnh nhân suy gan

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

Bệnh nhân suy thận

Thời gian bán thải ở bệnh nhân suy thận mạn tính tương tự như những người tình nguyện khỏe mạnh.

Bệnh nhân bệnh nặng

Thời gian bán thải của midazolam bị kéo dài hơn 6 lần ở bệnh nhân bệnh nặng.

Bệnh nhân suy tim

Ở bệnh nhân suy tim sung huyết thời gian bán thải dài hơn so với những người khỏe mạnh (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Ông thủy tinh không màu (thủy tinh loại 1) chứa 1 ml

Hộp 10 ống x 1 ml

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Không đông lạnh. Bảo quản thuốc trong hộp carton tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Hạn dùng sau khi pha loãng:

Độ ổn định của các dung dịch pha loãng ổn định về mặt lý hóa trong vòng 72 giờ ở 25°C (xem **Hướng dẫn cách sử dụng**).

Theo quan điểm vi sinh, nên sử dụng ngay sản phẩm sau khi pha loãng. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi dùng thuốc trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không kéo dài hơn 24 giờ ở 2 đến 8°C, trừ khi sự pha loãng được tiến hành trong các điều kiện có kiểm soát và chứng minh vô khuẩn.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Siegfried Hameln GmbH

Langes Feld 13, 31789 Hameln, Đức

CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

Công ty TNHH Bình Việt Đức (BIVID CO., LTD)

62/36 Trương Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam