https://trungtamthuoc.com/

Rx

Midacum 15mg/3mL

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm tay của trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ, dược sỹ"

Thành phần công thức thuốc

Mỗi ống (3mL) chứa:

Thành phần hoạt chất: Midazolam.....15mg

Thành phần tá dược: sodium hydroxide, hydrochloric acid, sodium chloride, nước pha tiêm.

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm

Mô tả: dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt chứa trong ống thủy tinh.

Chỉ định

Midazolam là thuốc an thần tác dụng ngắn với các chỉ định sau:

Người lớn:

- An thần tỉnh trước và trong khi làm thủ thuật để chẩn đoán hoặc điều trị có hay không có gây tê cục bộ.
- Gây mê.
  + Tiền mê.
  + Cảm ứng mê.
  + Thuốc an thần trong duy trì mê.
- An thần trong đơn vị hồi sức tích cực.

Trẻ em:

- An thần tỉnh trước và trong khi làm thủ thuật để chẩn đoán hoặc điều trị có hay không có gây tê cục bộ.
- Gây mê:
  + Tiền mê
- An thần trong đơn vị hồi sức tích cực.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

LIỀU CHUẨN

Midazolam là một thuốc an thần mạnh cần hiệu chỉnh liều và tiêm chậm. Hiệu chỉnh liều chính xác để đạt được mức an thần an toàn mong muốn theo nhu cầu lâm sàng, tình trạng sức khỏe, độ tuổi và các thuốc dùng chung. Ở người trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính và bệnh nhi, phải tính liều thận trọng dựa trên các yếu tố nguy cơ của từng bệnh nhân. Liều lượng tiêu chuẩn được cung cấp trong bảng dưới đây.

Chỉ định	**Người lớn < 60 tuổi**	**Người lớn ≥ 60 tuổi, suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính**	**Bệnh nhi**
An thần tỉnh	**Đường tĩnh mạch** Liều ban đầu: 2 – 2,5 mg	**Đường tĩnh mạch** Liều ban đầu: 0,5 - 1 mg	**Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân 6 tháng – 5 tuổi**

https://trungtamthuoc.com/

	Khoảng tăng liều: 1 mg Tổng liều: 3,5 – 7,5 mg	Khoảng tăng liều: 0,5 - 1 mg Tổng liều: < 3,5 mg	Liều ban đầu: 0,05 – 0,1 mg/kg Tổng liều: <6 mg **Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân 6 - 12 tuổi** Liều ban đầu: 0,025 – 0,05 mg/kg Tổng liều: <10 mg **Đường trực tràng > 6 tháng tuổi** 0,3 – 0,5 mg/kg **Tiêm bắp cho bệnh nhân 1 - 15 tuổi** 0,05 – 0,15 mg/kg
Tiền mê	**Đường tĩnh mạch** 1 - 2 mg lặp lại **Tiêm bắp** 0,07 – 0,1 mg/kg	**Đường tĩnh mạch** Liều ban đầu: 0,5 mg Hiệu chỉnh liều chậm khi cần thiết **Tiêm bắp** 0,025 – 0,05 mg/kg	**Đường trực tràng > 6 tháng tuổi** 0,3 – 0,5 mg/kg **Tiêm bắp cho bệnh nhân 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 mg/kg khi không tiền mê)	**Đường tĩnh mạch** 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg khi không tiền mê)	
Thuốc an thần trong duy trì mê	**Đường tĩnh mạch** liều gián đoạn 0,03 - 0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục 0,03 - 0,1 mg/kg/giờ	**Đường tĩnh mạch** Liều thấp hơn khuyến cáo cho người lớn <60 tuổi	
An thần trong ICU	**Đường tĩnh mạch** Liều nạp: 0,03 - 0,3 mg/kg với mức tăng 1-2,5 mg Liều duy trì: 0,03 - 0,2 mg/kg/giờ		**Đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh < 32 tuần tuổi thai** 0,03 mg/kg/giờ **Đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh >32 tuần và trẻ em đến 6 tháng** 0,06 mg/kg/giờ **Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân > 6 tháng tuổi** Liều nạp: 0,05 - 0,2 mg/kg Liều duy trì: 0,06 - 0,12 mg/kg/giờ

https://trungtamthuoc.com/

LIỀU AN THẦN

Midazolam được tiêm tĩnh mạch để an thần trước khi chẩn đoán hoặc can thiệp phẫu thuật. Liều dùng phải tính toán riêng cho từng bệnh nhân. Thuốc không nên tiêm nhanh hoặc tiêm một liều duy nhất mà bằng cách hiệu chỉnh liều. Liều khởi đầu an thần có thể khác nhau tùy theo từng bệnh nhân, tùy thuộc vào tình trạng sức khỏe và cách dùng (ví dụ: tốc độ tiêm, tổng liều). Nếu cần thiết, liều bổ sung có thể được thêm tùy theo nhu cầu từng cá nhân. Thuốc bắt đầu có tác dụng 2 phút sau khi tiêm. Hiệu quả tối đa đạt được trong khoảng 5 đến 10 phút.

Người lớn

Midazolam nên được tiêm tĩnh mạch chậm với tốc độ khoảng 1 mg/30 giây. Ở người lớn dưới 60 tuổi, liều ban đầu từ 2 đến 2,5 mg trong 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu thủ thuật. Sau liều đầu tiên có thể thêm liều 1 mg nếu cần. Tổng liều trung bình là 3,5 đến 7,5 mg. Nhưng tổng liều thường không vượt quá 5 mg.

Liều khởi đầu cho bệnh nhân trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính là 0,5 đến 1 mg, dùng 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu thủ thuật. Có thể thêm liều 0,5 đến 1 mg midazolam khi cần thiết. Ở những bệnh nhân này có thể mất nhiều thời gian hơn để đạt được hiệu quả cao nhất; do đó liều midazolam bổ sung nên được chuẩn liều rất chậm và cẩn thận. Tổng liều thường không vượt quá 3,5 mg.

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 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. Đối với trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 5 tuổi có thể cần liều cao hơn (mg/kg) so với trẻ lớn hơn và thanh thiếu niên.

Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi: đặc biệt dễ bị tắc nghẽn đường hô hấp và giảm thông khí. Vì vậy, thuốc an thần tĩnh không được khuyến cáo ở trẻ nhỏ dưới 6 tháng tuổi.

Bệnh nhi từ 6 tháng đến 5 tuổi: Liều khởi đầu là 0,05 đến 0,1 mg/kg. Để đạt được hiệu quả mong muốn, có thể cần dùng liều lên tới 0,6 mg/kg. Tuy nhiên, tổng liều không được vượt quá 6 mg. Liều cao hơn có thể gây an thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí.

Bệnh nhi từ 6 đến 12 tuổi: Liều khởi đầu là 0,025 đến 0,05 mg/kg. Có thể cần dùng tổng liều 0,4 mg/kg (10 mg là liều tối đa). Liều cao hơn có thể gây an thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí.

Trẻ em từ 12 đến 16 tuổi: dùng liều khuyến cáo như người lớn.

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

Không nên dùng thuốc qua đường trực tràng cho trẻ dưới 6 tháng tuổi do dữ liệu liên quan đến nhóm tuổi này còn hạn chế.

Tiêm bắp: liều dao động từ 0,05 đến 0,15 mg/kg. Tổng liều lớn hơn 10,0 mg là không cần thiết. Đường tiêm bắp chỉ nên được sử dụng trong những trường hợp đặc biệt.

Nên ưu tiên dùng đường trực tràng vì tiêm bắp sẽ gây đau.

Ở trẻ em cân nặng dưới 15 kg thể trọng, không nên dùng dung dịch midazolam có nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn nên được pha loãng đến 1 mg/ml.

LIỀU GÂY MÊ

https://trungtamthuoc.com/

TIỀN MÊ

Việc sử dụng midazolam ngay trước khi tiến hành thủ thuật sẽ gây ra tình trạng an thần (tác dụng gây ngủ hoặc gây mê và suy giảm ý thức) và suy giảm trí nhớ trước khi phẫu thuật. Midazolam cũng có thể được dùng kết hợp với thuốc kháng cholinergic. Trong trường hợp này, midazolam được tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp (sâu vào khối cơ, 20 đến 60 phút trước khi gây mê), và ở trẻ em nên ưu tiên dùng đường trực tràng (xem bên 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 Hoa Kỳ và dưới 60 tuổi là từ 0,07 đến 0,1 mg/kg tiêm bắp. Cần phải giảm liều và điều chỉnh theo từng cá nhân khi sử dụng Midazolam cho người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc bệnh mạn tính. Liều ban đầu tiêm bắp được khuyến cáo là 0,025 đến 0,05 mg/kg. Trong trường hợp dùng đồng thời với các thuốc gây nghiện, nên giảm liều midazolam. Liều thông thường là 2 đến 3 mg.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh và trẻ em đến 6 tháng tuổi: thuốc này không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi do dữ liệu còn hạn chế.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi

Sử dụng qua đường trực tràng: Tổng liều Midazolam, khoảng 0,3 tới 0,5 mg/kg nên được dùng từ 15 đến 30 phút trước khi cảm ứng mê. Dung dịch thuốc trong ống tiêm được bơm trực tiếp vào trực tràng bằng dụng cụ chuyên biệt bằng nhựa gắn vào ống tiêm. Nếu như thể tích quá nhỏ, có thể thêm nước để 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 đặc biệt. Ưu tiên sử dụng qua đường trực tràng. Khoảng liều đã được chứng minh và an toàn khi tiêm bắp là 0,08 đến 0,2 mg/kg. Trẻ em từ 1 đến 15 tuổi cần liều theo thể trọng cao hơn tương ứng so với người lớn.

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

CẢM ỨNG MÊ

Người lớn

Nếu sử dụng Midazolam cảm ứng mê trước các thuốc gây mê khác để gây mê thì đáp ứng với thuốc sẽ thay đổi ở từng bệnh nhân. Cần chuẩn liều để đạt đến hiệu quả mong muốn tùy theo tuổi của bệnh nhân và tình trạng lâm sàng. Nếu 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 tất cả các thuốc này phải được giảm xuống, đôi khi chỉ còn 25% liều ban đầu.

Mức độ gây mê mong muốn đạt được bằng cách tăng liều dần dần. Để gây mê qua đường tĩnh mạch, midazolam được dùng với tốc độ chậm theo từng bước. Mỗi lần tăng không quá 5 mg nên được tiêm trong vòng 20 đến 30 giây, với khoảng thời gian 2 phút giữa các liều.

- Đối với người lớn dưới 60 tuổi đã tiền mê, liều 0,15 đến 0,2 mg/kg tiêm tĩnh mạch là đủ.
- Đối với người lớn dưới 60 tuổi không được tiến hành tiền mê, có thể sử dụng liều cao hơn (0,3 đến 0,35 mg/kg tiêm tĩnh mạch). Nếu cần cảm ứng mê hoàn toàn, liều bổ sung có thể khoảng 25% liều ban đầu của bệnh nhân. Việc khởi mê cũng có thể được tiến hành bằng thuốc gây mê dạng hít. Trong các trường hợp kháng thuốc, tổng liều có thể lên tới

https://trungtamthuoc.com/

0,6 mg/kg cho cảm ứng mê, nhưng liều lớn như vậy có thể làm chậm hồi phục sau gây mê.

- Đối với người lớn trên 60 tuổi, suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính, nên giảm liều đáng kể, giảm tới 0,05 đến 0,15 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong 20 đến 30 giây, sau 2 phút có tác dụng.
- Đối với người lớn trên 60 tuổi không được tiền mê, thường cần liều cao midazolam cho cảm ứng mê: liều khởi đầu là 0,15 đến 0,3 mg/kg. Đối với những bệnh nhân không được tiền mê bị suy nhược hoặc mắc bệnh toàn thân nặng, cần liều midazolam thấp hơn cho cảm ứng mê. Liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,25 mg/kg là đủ đáp ứng.

THUỐC AN THẦN TRONG DUY TRÌ MÊ

Người lớn

Có thể sử dụng Midazolam như là thuốc an thần trong duy trì mê bằng cách tiêm tĩnh mạch liều nhỏ ngắt quãng (trong khoảng 0,03-0,1 mg/kg) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục midazolam (liều từ 0,03-0,1 mg/kg/giờ), thường 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 mắc bệnh mạn tính, cần dùng liều duy trì thấp hơn.

AN THẦN TRONG CHĂM SÓC TÍCH CỰC

Mức độ an thần mong muốn đạt được bằng cách chuẩn liều Midazolam từng bước sau đó truyền liên tục hoặc tiêm tĩnh mạch gián đoạn, tùy theo nhu cầu lâm sàng, tình trạng sức khỏe, độ tuổi và các thuốc dùng chung.

Người lớn

Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch: 0,03 đến 0,3 mg/kg, tiêm chậm tăng dần. Mỗi liều 1 đến 2,5 mg phải được tiêm trong 20 đến 30 giây, thời gian 2 phút giữa các liều. Đối với bệnh nhân bị giảm thể tích máu, co mạch hoặc giảm thân nhiệt, nên giảm hoặc bỏ qua liều nạp. Nên tiêm thuốc giảm đau trước midazolam nếu phối hợp 2 thuốc này, để đánh giá được mức độ an thần (nếu có) của thuốc giảm đau trước khi tiêm midazolam.

Liều duy trì qua đường tĩnh mạch: từ 0,03 đến 0,2 mg/kg/giờ. Đối với bệnh nhân bị giảm thể tích máu, co mạch hoặc giảm thân nhiệt, nên giảm liều duy trì. Mức độ an thần nên được đánh giá một cách thường xuyên. An thần lâu dài có thể dẫn đến dung nạp thuốc, có thể phải tăng liều.

Trẻ em

Trẻ sơ sinh và trẻ em đến 6 tháng tuổi:

Nên truyền tĩnh mạch liên tục. Liều khởi đầu cho trẻ sơ sinh sinh trước 32 tuần tuổi thai là 0,03 mg/kg/giờ (0,5 µg/kg/phút), và ở trẻ sơ sinh sinh sau 32 tuần tuổi thai cũng như trẻ dưới 6 tháng tuổi là 0,06 mg/ kg/giờ (1 µg/kg/phút).

Liều khởi đầu tiêm tĩnh mạch không được khuyến cáo ở trẻ sơ sinh sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ em đến 6 tháng tuổi. Có thể truyền với tốc độ nhanh hơn trong những giờ đầu tiên để đạt được nồng độ điều trị. Tốc độ truyền phải được đánh giá lại thường xuyên và cẩn thận để chọn liều thấp nhất có hiệu quả và ngăn ngừa sự tích tụ thuốc, đặc biệt là trong 24 giờ đầu.

Cần theo dõi cẩn thận nhịp thở và độ bão hòa oxy.

Trẻ trên 6 tháng tuổi:

Trẻ em được thông khí và đặt nội khí quản nên được dùng liều khởi đầu 0,05 đến 0,2 mg/kg tiêm tĩnh mạch, chậm trong 2 đến 3 phút, để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn.

https://trungtamthuoc.com/

Midazolam không nên tiêm tĩnh mạch nhanh. Sau liều khởi đầu, 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 (thông thường, 25% tốc độ truyền ban đầu hoặc tốc độ truyền trước đó), hoặc có thể bổ sung liều để duy trì hoặc tăng tác dụng mong muốn.

Khi bắt đầu truyền midazolam ở những bệnh nhân có huyết động không ổn định, liều nạp phải chuẩn liều bằng liều thấp và theo dõi tình trạng huyết động của bệnh nhân (như hạ huyết áp). Cũng như cần phải theo dõi cẩn thận nhịp hô hấp và độ bão hòa oxy do tác động giảm thông khí của midazolam.

Ở trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ em có trọng lượng cơ thể dưới 15 kg không nên sử dụng dung dịch midazolam có nồng độ trên 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn nên được pha loãng đến 1 mg/ml.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút), midazolam có thể đi kèm với tình trạng an thần rõ rệt và kéo dài hơn, có thể bao gồm cả suy hô hấp và tim mạch có ý nghĩa lâm sàng.

Do đó, nên định liều midazolam cẩn thận ở nhóm bệnh nhân này và điều chỉnh liều để đạt được hiệu quả mong muốn.

Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút), dược động học của midazolam ở dạng tự do sau một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất tương tự như dược động học được báo cáo ở người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi truyền kéo dài ở bệnh nhân trong đơn vị hồi sức tích cực (ICU), thời gian an thần trung bình ở bệnh nhân suy thận có thể tăng lên đáng kể do tích tụ 1'-hydroxy-midazolam glucuronide.

Suy gan

Suy gan làm giảm độ thanh thải của midazolam tiêm tĩnh mạch và sau đó làm tăng thời gian bán thải ở giai đoạn cuối. Do đó, hiệu quả lâm sàng mạnh hơn và kéo dài hơn. Liều midazolam cần thiết có thể bị giảm và phải giám sát các dấu hiệu sống còn.

Trẻ em

Xem ở trên và mục *"cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*.

Cách dùng

Tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và bơm trực tràng.

Hướng dẫn cách pha thuốc trước khi sử dụng

Thuốc tương thích với các dịch truyền sau đây:

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

Để truyền tĩnh mạch, Midazolam có thể được pha loãng với một trong các dung dịch nêu trên theo tỷ lệ 15 mg midazolam trên 100 đến 1000 ml dung dịch 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 có hạt nhìn thấy được.

Thuốc nên dùng ngay sau khi pha.

Chống chỉ định

Quá mẫn với midazolam, benzodiazepin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Sử dụng thuốc này để an thần tỉnh ở bệnh nhân suy hô hấp nặng hoặc suy hô hấp cấp tính.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

https://trungtamthuoc.com/

Midazolam chỉ nên được sử dụng bởi các bác sĩ có kinh nghiệm tại cơ sở được trang bị đầy đủ thiết bị để theo dõi và hỗ trợ chức năng hô hấp và tim mạch và bởi những người được đào tạo chuyên sâu về nhận biết và xử lý các phản ứng có hại có thể xảy ra bao gồm hồi sức hô hấp và tim. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên tim mạch và hô hấp đã được báo cáo. Những tác dụng phụ này bao gồm suy hô hấp, ngưng thở, ngừng thở 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.

Benzodiazepin không được khuyến cáo sử dụng trong điều trị ban đầu bệnh loạn thần.

Cần đặc biệt thận trọng khi chỉ định an thần vừa phải cho bệnh nhân suy giảm chức năng hô hấp.

Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn đường thở và giảm thông khí. Do đó, phải hiệu chỉnh liều từng bước nhỏ theo đáp ứng lâm sàng và việc theo dõi cẩn thận nhịp thở và độ bão hòa oxy là vô cùng cần thiết.

Khi sử dụng midazolam để tiền mê, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ vì mức độ nhạy cảm của mỗi cá nhân là khác nhau và có thể xảy ra các triệu chứng quá liều.

Cần đặc biệt thận trọng khi dùng midazolam cho những bệnh nhân có nguy cơ cao:

- Người lớn trên 60 tuổi
- Người mắc bệnh mạn tính hoặc suy nhược:
  - Bệnh nhân suy hô hấp mạn tính
  - Bệnh nhân suy thận mạn tính
  - Bệnh nhân suy giảm chức năng gan (các thuốc benzodiazepin có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm bệnh não ở bệnh nhân suy gan nặng)
  - Bệnh nhân suy giảm chức năng tim
  - Bệnh nhi, đặc biệt là những người có bệnh lý tim mạch không ổn định.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao cần liều thấp hơn, nên theo dõi liên tục để phát hiện sớm các dấu hiệu thay đổi chức năng sống.

Giống như bất kỳ loại thuốc nào có đặc tính ức chế thần kinh trung ương và/hoặc giãn cơ, cần đặc biệt thận trọng khi dùng midazolam cho bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ.

Dung nạp thuốc

Một số trường hợp mất tác dụng đã được báo cáo khi sử dụng midazolam để an thần dài hạn trong đơn vị hồi sức tích cực (ICU).

Phụ thuộc thuốc

Khi sử dụng midazolam cho an thần kéo dài trong ICU, cần lưu ý rằng có thể xảy ra hiện tượng phụ thuộc thuốc. Nguy cơ phụ thuộc tăng lên khi dùng liều cao hơn và thời gian điều trị dài hơn; nguy cơ này cũng cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu và/hoặc ma túy.

Triệu chứng cai thuốc

Trong quá trình điều trị kéo dài bằng Midazolam tại ICU, có thể xảy ra tình trạng phụ thuộc thuốc. Vì vậy, việc ngừng điều trị đột ngột sẽ kèm theo các triệu chứng cai thuốc. Các triệu chứng sau đây có thể xảy ra: đau đầu, tiêu chảy, đau cơ, lo lắng, căng thẳng, bồn chồn, lú lẫn, cáu kỉnh, rối loạn giấc ngủ, thay đổi tâm trạng, ảo giác và co giật. Trong trường hợp nghiêm trọng, có thể xuất hiện các triệu chứng: giải thể nhân cách, tê và ngứa ran ở các chi, nhạy cảm quá mức với ánh sáng, tiếng ồn và tiếp xúc cơ thể. Vì nguy cơ xuất hiện các triệu chứng cai thuốc cao hơn sau khi ngừng điều trị đột ngột nên khuyến cáo giảm liều dần dần.

Chứng hay quên

Mất trí nhớ thuận chiều có thể xảy ra ở liều điều trị, nguy cơ tăng lên ở liều cao hơn (trong một số trường hợp, tác dụng này được mong muốn, đặc biệt là trước và trong các thủ thuật phẫu thuật

https://trungtamthuoc.com/

hoặc chẩn đoán), thời gian diễn ra liên quan trực tiếp đến liều đã dùng. Mất trí nhớ kéo dài có thể gây ra vấn đề cho bệnh nhân ngoại trú được xuất viện sau thủ thuật. Sau khi dùng midazolam bằng đường tiêm, bệnh nhân chỉ nên được xuất viện hoặc rời khỏi phòng khám nếu có người đi cùng.

Các phản ứng nghịch lý

Các phản ứng nghịch lý như bồn chồn, kích động, cáu gắt, cử động không chủ ý (bao gồm co giật cứng/giật run và run cơ), tăng động, thù địch, ảo tưởng, tức giận, hung hăng, lo lắng, ác mộng, ảo giác, loạn thần, hành vi không phù hợp và các tác dụng phụ khác về hành vi, hưng phấn kịch phát và hành hung đã được báo cáo khi sử dụng midazolam. Những phản ứng như vậy có thể xảy ra khi dùng liều cao và/hoặc dùng thuốc nhanh, phổ biến hơn ở trẻ em và bệnh nhân cao tuổi. Trong trường hợp này, xem xét ngừng thuốc.

Thay đổi thải trừ Midazolam

Sự thải trừ midazolam có thể bị thay đổi do các hợp chất ức chế hoặc cảm ứng isoenzym CYP3A4, và có thể cần phải điều chỉnh liều midazolam cho phù hợp.

Thời gian thải trừ midazolam cũng có thể kéo dài ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan và cung lượng tim thấp và ở trẻ sơ sinh.

Ngưng thở khi ngủ

Nên sử dụng thuốc midazolam hết sức thận trọng ở những bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ, bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên.

Trẻ sinh non và trẻ sơ sinh

Do tăng nguy cơ ngưng thở, cần hết sức thận trọng khi an thần cho trẻ sinh non và trẻ có tiền sử sinh non trước đây không được đặt nội khí quản. Cần theo dõi cẩn thận nhịp thở và độ bão hòa oxy.

Nên tránh tiêm nhanh ở trẻ sơ sinh.

Trẻ sơ sinh có các cơ quan chưa trưởng thành và/hoặc chức năng cơ quan bị suy giảm do đó nhạy cảm hơn với tác dụng sâu và/hoặc kéo dài trên hô hấp của midazolam.

Các phản ứng bất lợi về huyết động đã được báo cáo ở trẻ em có tình trạng tim mạch không ổn định; nên tránh tiêm tĩnh mạch nhanh ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhi dưới 6 tháng

Đối với những bệnh nhân này, midazolam chỉ được chỉ định để an thần trong đơn vị hồi sức tích cực.

Trẻ em dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn đường thở và giảm thông khí. Do đó, cần hiệu chỉnh liều bằng cách tăng dần từng lượng nhỏ cho đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng, đồng thời phải theo dõi cẩn thận nhịp thở và độ bão hòa oxy (xem thêm phần "Trẻ sinh non và trẻ sơ sinh" ở trên).

Sử dụng đồng thời với rượu/thuốc ức chế thần kinh trung ương

Nên tránh sử dụng đồng thời midazolam với rượu hoặc/và thuốc ức chế thần kinh trung ương. Việc dùng đồng thời có thể làm tăng hiệu quả lâm sàng của midazolam, gây tình trạng an thần sâu có thể dẫn đến hôn mê hoặc tử vong hoặc suy hô hấp có ý nghĩa lâm sàng.

Nguy cơ từ việc sử dụng đồng thời với các 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 benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan như midazolam với opioid chỉ nên dành riêng cho những bệnh nhân không có

https://trungtamthuoc.com/

lựa chọn 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.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng suy hô hấp và an thần. Về mặt này, khuyến cáo mạnh mẽ thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc (nếu có) để nhận biết các triệu chứng này.

Tiền sử lạm dụng rượu hoặc ma túy

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

Tiêu chuẩn xuất viện

Sau khi dùng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hoặc đến phòng khám khi có chỉ định của bác sĩ điều trị và phải có người đi kèm. Bệnh nhân không được ở một mình sau khi xuất viện.

Natri

Thuốc Midacum 15mg/3mL: Với liều hàng ngày lên tới 11,7 ml, thuốc này chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'. Nếu dùng liều hàng ngày từ 11,8 ml trở lên (tương đương với hơn 1 mmol natri), cần lưu ý những điều sau: Thuốc này chứa 1,97 mg natri trong mỗi ml dung dịch, tương đương với 0,1% trong khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Hiện chưa có đủ dữ liệu để đánh giá tính an toàn của midazolam trong thai kỳ.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng gây quái thai, nhưng cho thấy độc tính trên bào thai khi sử dụng các thuốc benzodiazepin khác. Không có dữ liệu về việc sử dụng thuốc trong hai tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ.

Việc sử dụng các thuốc nhóm benzodiazepine trong ba tháng đầu của thai kỳ được cho là có liên quan đến việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh.

Sử dụng midazolam liều cao trong ba tháng cuối của thai kỳ, trong khi chuyển dạ hoặc khi được sử dụng làm thuốc khởi mê trong mổ lấy thai đã được báo cáo là gây ra tác dụng phụ cho mẹ hoặc thai nhi (nguy cơ hít sặc ở mẹ, nhịp tim thai không đều, giảm trương lực cơ, bú kém, hạ thân nhiệt và suy hô hấp ở trẻ sơ sinh).

Ngoài ra, trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ sử dụng benzodiazepin mạn tính trong giai đoạn cuối của thai kỳ có thể bị lệ thuộc thuốc và có nguy cơ xuất hiện các triệu chứng cai thuốc trong giai đoạn sau sinh.

Do đó, không nên sử dụng midazolam trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết. Tránh sử dụng để sinh mổ.

Cần phải tính đến nguy cơ đối với trẻ sơ sinh trong trường hợp sử dụng midazolam cho bất kỳ cuộc phẫu thuật nào gần ngày sinh.

Phụ nữ cho con bú

Một lượng ít Midazolam đi vào sữa mẹ. Nên ngừng cho con bú trong 24 giờ sau khi dùng midazolam.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Midazolam có ảnh hưởng lớn đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

https://trungtamthuoc.com/

Các tác dụng như an thần, mất trí nhớ, suy giảm khả năng chú ý và suy giảm chức năng cơ bắp có thể ảnh hưởng xấu đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Trước khi dùng midazolam, bệnh nhân cần được cảnh báo không được lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi bình phục hoàn toàn. Bác sĩ sẽ quyết định khi nào các hoạt động này có thể được tiếp tục. Nên có người đi cùng bệnh nhân khi xuất viện trở về nhà.

Giảm khả năng tỉnh táo nếu ngủ không đủ giấc hoặc uống rượu.

Thuốc này có thể làm suy giảm chức năng nhận thức và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bệnh nhân.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác dược động học

Midazolam được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP3A5.

Các thuốc ức chế và cảm ứng CYP3A có khả năng lần lượt làm tăng và giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, do đó làm thay đổi tác dụng của thuốc, đòi hỏi phải hiệu chỉnh liều midazolam cho phù hợp.

Các tương tác dược động học với chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP3A4 rõ rệt hơn khi dùng midazolam đường uống so với đường tiêm tĩnh mạch, đặc biệt là vì CYP3A4 cũng tồn tại ở đường tiêu hóa trên. Điều này là do đối với đường uống, cả độ thanh thải toàn thân và sinh khả dụng đều bị thay đổi trong khi đối với đường tiêm, chỉ có sự thay đổi về độ thanh thải toàn thân có hiệu lực. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều midazolam duy nhất, sự thay đổi về tác dụng lâm sàng tối đa sẽ không đáng kể do ức chế CYP3A4, trong khi thời gian tác dụng có thể kéo dài hơn. Tuy nhiên, sau khi dùng midazolam kéo dài, cả cường độ và thời gian tác dụng sẽ tăng lên khi có sự ức chế CYP3A4.

Không có nghiên cứu nào về tác động điều biến CYP3A4 lên dược động học của midazolam sau khi dùng qua đường trực tràng và tiêm bắp. Dự kiến những tương tác này sẽ ít rõ rệt hơn khi dùng qua đường trực tràng so với đường uống vì đường tiêu hóa bị bỏ qua, trong khi sau khi tiêm bắp, tác dụng của việc điều biến CYP3A4 không khác biệt đáng kể so với những tác dụng được thấy ở đường tiêm tĩnh mạch.

Do đó, khuyến cáo nên theo dõi cẩn thận tác dụng lâm sàng và các dấu hiệu sinh tồn trong quá trình dùng midazolam, lưu ý rằng tác dụng lâm sàng của midazolam có thể mạnh hơn và kéo dài hơn sau khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4, ngay cả khi chỉ dùng một lần. Đặc biệt, việc dùng liều cao hoặc truyền midazolam trong thời gian dài cho những bệnh nhân đang dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh (như trong hồi sức tích cực) có thể gây ra tác dụng gây ngủ kéo dài, chậm hồi phục sau gây mê và suy hô hấp, do đó cần phải hiệu chỉnh liều. Tác dụng của midazolam có thể yếu hơn và ngắn hơn khi dùng đồng thời với chất gây cảm ứng CYP3A và có thể cần dùng liều cao hơn.

Với sự cảm ứng CYP3A4, cần lưu ý rằng quá trình cảm ứng cần vài ngày để đạt được hiệu quả tối đa và cũng cần vài ngày để mất đi. Trái với việc điều trị dài ngày bằng chất cảm ứng, điều trị ngắn hạn dẫn đến các tương tác ít rõ rệt hơn với midazolam. Tuy nhiên, đối với chất cảm ứng mạnh, không thể loại trừ khả năng cảm ứng đáng kể ngay cả sau khi điều trị ngắn hạn. Midazolam không được biết là có khả năng làm thay đổi dược động học của các loại thuốc khác.

Thuốc ức chế CYP3A:

Thuốc kháng nấm nhóm azole:

• Ketoconazol làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương gấp 5 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, trong khi thời gian bán thải cuối cùng tăng khoảng 3 lần. Nếu dùng đồng thời

https://trungtamthuoc.com/

midazolam đường tiêm với ketoconazol – một chất ức chế CYP3A mạnh, việc này nên thực hiện tại đơn vị hồi sức tích cực hoặc cơ sở tương tự để đảm bảo theo dõi lâm sàng chặt chẽ và có phương pháp điều trị thích hợp trong trường hợp suy hô hấp và/hoặc an thần kéo dài. Cần xem xét việc dùng thuốc cách quãng hoặc điều chỉnh liều, đặc biệt nếu tiêm nhiều hơn một liều midazolam duy nhất. Khuyến cáo tương tự cũng có thể áp dụng cho các thuốc kháng nấm nhóm azole khác, vì tác dụng an thần của midazolam đường tiêm được báo cáo là có tăng, mặc dù ở mức độ thấp hơn.

• Voriconazole làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương lên 3-4 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, trong khi thời gian bán thải cuối cùng cũng tăng khoảng 3 lần.

• Cả fluconazol và itraconazol đều làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương gấp 2-3 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch, kèm theo thời gian bán thải cuối cùng kéo dài lần lượt là 2,4 lần đối với itraconazol và 1,5 lần đối với fluconazol.

• Posaconazol làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khoảng 2 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Cần lưu ý rằng sau khi dùng đường uống, nồng độ midazolam sẽ cao hơn đáng kể so với các thuốc được đề cập ở trên, đặc biệt là với ketoconazole, itraconazole và voriconazole.

Thuốc tiêm Midazolam không được chỉ định dùng đường uống.

Kháng sinh nhóm macrolid

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

• Clarithromycin làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương lên tới 2,5 lần và thời gian bán thải cuối cùng tăng lên 1,5– 2 lần.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống:

• Telithromycin làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương lên gấp 6 lần khi dùng đường uống.

• Roxithromycin: Mặc dù không có dữ liệu về tác dụng của roxitromycin trên midazolam đường tiêm tĩnh mạch, nhưng tác dụng nhẹ lên thời gian bán thải cuối cùng của viên nén midazolam đường uống (kéo dài khoảng 30%) cho thấy ảnh hưởng của roxithromycin đối với midazolam đường tiêm tĩnh mạch có thể là không đáng kể.

Thuốc gây mê tĩnh mạch

• Sự chuyển hóa và thải trừ của midazolam tiêm tĩnh mạch cũng thay đổi do propofol tiêm tĩnh mạch (AUC và thời gian bán thải tăng 1,6 lần).

Thuốc ức chế protease HIV

• Saquinavir và các chất ức chế protease HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người) khác: việc dùng đồng thời các chất ức chế protease có thể làm tăng đáng kể nồng độ midazolam. Dùng đồng thời với lopinavir được tăng cường bởi ritonavir làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khi tiêm tĩnh mạch lên 5,4 lần, kèm theo sự gia tăng tương tự về thời gian bán thải cuối cùng. Nếu dùng đồng thời midazolam đường tiêm với thuốc ức chế protease HIV, việc thiết lập điều trị nên tuân theo mô tả ở trên đối với thuốc kháng nấm nhóm azole, 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 của thuốc lên 4 lần.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống:

https://trungtamthuoc.com/

• 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 qua đường uống. Do đó, không nên dùng đồng thời thuốc ức chế protease với midazolam dạng uống.

Thuốc chẹn kênh canxi

• Diltiazem: Sử dụng diltiazem một liều duy nhất cho bệnh nhân trải qua phẫu thuật bắc cầu động mạch vành đã làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương dùng đường tiêm tĩnh mạch khoảng 25% và kéo dài thời gian bán thải cuối cùng thêm 43%. Mức tăng này thấp hơn so với mức tăng 4 lần quan sát được sau khi dùng midazolam đường uống.

Thông tin bổ sung từ midazolam uống:

• Verapamil làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương gấp 3 lần khi dùng đường uống. Thời gian bán thải cuối cùng của midazolam được kéo dài thêm 41%.

Các loại thuốc/ dược liệu khác

• Dùng đồng thời atorvastatin làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương gấp 1,4 lần khi dùng đường tiêm tĩnh mạch so với nhóm đối chứng.

• Fentanyl đường tiêm tĩnh mạch là chất ức chế yếu quá trình thải trừ midazolam: AUC và thời gian bán thải của midazolam tiêm tĩnh mạch tăng 1,5 lần khi có mặt của fentanyl.

Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống:

• Nefazodone làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khi dùng đường uống lên 4,6 lần và thời gian bán thải cuối cùng kéo dài 1,6 lần.

• Thuốc ức chế tyrosine kinase đã được chứng minh là chất ức chế mạnh CYP3A trong *in vitro* (imatinib, lapatinib) hoặc in *vivo* (idelalisib). Sau khi dùng đồng thời idelalisib, nồng độ phơi nhiễm midazolam đường uống tăng trung bình 5,4 lần.

• Thuốc đối kháng thụ thể NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khi dùng đường uống phụ thuộc vào liều lên đến khoảng 2,5-3,5 lần và tăng thời gian bán thải cuối cùng khoảng 1,5-2 lần.

• Một số loại thuốc hoặc dược liệu khác, đã được quan sát là tương tác yếu với quá trình thải trừ của midazolam, kèm theo những thay đổi đồng thời trong mức độ phơi nhiễm của nó (thay đổi AUC < 2 lần) (everolimus, cyclosporine, simeprevir, propiverine). Những tương tác yếu này dự kiến suy yếu hơn sau khi dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Thuốc cảm ứng CYP3A

• Rifampicin làm giảm 60% nồng độ midazolam trong huyết tương đường tiêm tĩnh mạch sau khi dùng rifampicin 600mg/ngày trong 7 ngày. Thời gian bán thải cuối cùng bị rút ngắn khoảng 50 đến 60%.

• Ticagrelor là chất cảm ứng CYP3A yếu và chỉ có ảnh hưởng nhỏ đến mức độ phơi nhiễm của midazolam tiêm tĩnh mạch (-12%) và 4-hydroxymidazolam (-23%).

Thông tin bổ sung từ midazolam uống:

• Rifampicin làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương tới 96% khi dùng đường uống ở người khỏe mạnh và gần như mất hoàn toàn các tác dụng tâm thần vận động của nó.

• Carbamazepine/ phenytoin: Liều lặp lại của carbamazepine hoặc phenytoin làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương tới 90% và thời gian bán thải cuối cùng bị rút ngắn 60% khi dùng đường uống.

• Cảm ứng CYP3A4 rất mạnh được thấy sau khi dùng mitotane hoặc enzalutamide dẫn đến giảm đáng kể và kéo dài nồng độ midazolam ở bệnh nhân ung thư. AUC của midazolam dùng đường uống giảm xuống còn 5% và 14% giá trị bình thường.

https://trungtamthuoc.com/

• Clobazam và efavirenz là chất cảm ứng yếu đối với quá trình chuyển hóa midazolam và làm giảm AUC của hợp chất gốc khoảng 30%. Có sự gia tăng gấp 4-5 lần tỷ lệ chất chuyển hóa có hoạt tính (1'-hydroxymidazolam) so với hợp chất gốc nhưng ý nghĩa lâm sàng của điều này vẫn chưa được biết rõ.

• Vemurafenib điều biến các isozyme CYP và gây cảm ứng CYP3A4 ở mức độ nhẹ: việc dùng liều lặp lại đã làm giảm mức độ phơi nhiễm midazolam đường uống trung bình 39% (lên tới 80% ở một số cá nhân).

Dược liệu và thức ăn

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

Thông tin bổ sung từ midazolam uống:

• Quercetin (cũng có trong Ginkgo biloba) và Panax ginseng đều có tác dụng gây cảm ứng enzyme yếu và làm giảm mức độ phơi nhiễm midazolam sau khi uống khoảng 20-30%.

Cạnh tranh protein cấp

• Axit valproic: không thể loại trừ khả năng nồng độ midazolam tự do tăng lên do axit valproic dịch chuyển khỏi vị trí gắn kết với protein huyết tương mặc dù chưa rõ mối liên quan về mặt lâm sàng của sự tương tác này.

Các tương tác dược lực học

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

Các loại thuốc này bao gồm các dẫn xuất opioid (được sử dụng làm thuốc giảm đau, thuốc giảm ho hoặc liệu pháp điều trị thay thế), thuốc chống loạn thần, các loại thuốc benzodiazepin khác được sử dụng làm thuốc giải lo âu hoặc thuốc gây ngủ, barbiturat, propofol, ketamine, etomidate, thuốc chống trầm cảm an thần, thuốc kháng histamine H_1 và thuốc điều trị tăng huyết áp có tác dụng lên thần kinh trung ương.

Các opioid

Việc sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan như Midazolam với các opioid làm tăng nguy cơ an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong do hiệp đồng trên tác dụng ức chế thần kinh trung ương. Liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời cần được giới hạn.

Rượu có thể làm tăng đáng kể tác dụng an thần của midazolam. Nên tránh uống rượu trong khi dùng midazolam.

Midazolam làm giảm nồng độ phế nang tối thiểu của thuốc gây mê dạng hít.

Tương kỵ thuốc:

Dung dịch Midazolam tiêm/truyền không được pha loãng với dung dịch Macrodex 6% trong glucose.

Dung dịch tiêm/truyền Midazolam không được trộn lẫn với dung dịch kiềm để tiêm.

Midazolam kết tủa trong dung dịch chứa hydro cacbonat.

Không được trộn lẫn sản phẩm thuốc này với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những sản phẩm được đề cập trong phần "*Hướng dẫn cách pha thuốc trước khi sử dụng*".

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các loại tần suất theo quy ước MedDRA như sau:

Rất thường gặp: ≥ 1/10;

https://trungtamthuoc.com/

Thường gặp: ≥ 1/100 đến <1/10;
Ít gặp: ≥ 1/1 000 đến <1/100;
Hiếm gặp: ≥ 1/10 000 đến <1/1 000;
Rất hiếm: <1/10 000;
Chưa rõ tần suất: 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:

Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Chưa rõ tần suất	Quá mẫn, phù mạch, sốc phản vệ
Rối loạn tâm thần	
Chưa rõ tần suất	Trạng thái lú lẫn, mất phương hướng, rối loạn cảm xúc và tâm trạng, thay đổi ham muốn tình dục. Phản ứng nghịch lý*: bao gồm bồn chồn, kích động, khó chịu, căng thẳng, thù địch, tức giận, hung hăng, lo lắng, ác mộng, giấc mơ bất thường, ảo giác, rối loạn tâm thần, hành vi không phù hợp và các hành vi bất lợi khác, hưng phấn kịch phát. Lệ thuộc thuốc và hội chứng cai nghiện thuốc Lạm dụng.
Rối loạn hệ thần kinh	
Chưa rõ tần suất	Các chuyển động không tự chủ (bao gồm các chuyển động tăng trương lực/co giật và run cơ)*, tăng động*. An thần (kéo dài và sau phẫu thuật), giảm tỉnh táo, buồn ngủ, nhức đầu, chóng mặt, mất điều hòa, mất trí nhớ trước**, thời gian liên quan trực tiếp đến liều dùng. Co giật đã được báo cáo ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh. Co giật do cai thuốc.
Rối loạn tim	
Chưa rõ tần suất	Ngừng tim, nhịp tim chậm, hội chứng Kounis***
Rối loạn mạch máu	
Chưa rõ tần suất	Hạ huyết áp, giãn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Chưa rõ tần suất	Suy hô hấp, ngưng thở, ngừng thở, khó thở, co thắt thanh quản, nấc cụt
Rối loạn tiêu hóa	
Chưa rõ tần suất	Buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da	
Chưa rõ tần suất	Phát ban da, mày đay, ngứa
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Chưa rõ tần suất	Mệt mỏi, ban đỏ tại chỗ tiêm, đau tại chỗ tiêm
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật	
Chưa rõ tần suất	Ngã, gãy xương ****
Hoàn cảnh xã hội	
Chưa rõ tần suất	Hành hung*

* Đặc biệt, các phản ứng nghịch lý đã được báo cáo ở trẻ em và người già.

https://trungtamthuoc.com/

** Chứng mất trí nhớ trước có thể tồn tại cho đến khi kết thúc thủ thuật và trong một số trường hợp chứng mất trí nhớ kéo dài đã được báo cáo.

*** Đặc biệt sau khi tiêm.

**** Đã có báo cáo về tình trạng té ngã và gãy xương ở người sử dụng thuốc benzodiazepine. Nguy cơ té ngã và gãy xương cao hơn đối với những người dùng đồng thời thuốc an thần (kể cả đồ uống có cồn) và ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận: Khả năng xảy ra phản ứng phụ của thuốc cao hơn ở bệnh nhân suy thận nặng.

Sự phụ thuộc: midazolam có thể gây ra sự phụ thuộc về thể chất, ngay cả khi sử dụng ở liều điều trị. Việc ngừng điều trị (đặc biệt là ngừng đột ngột) sau khi tiêm tĩnh mạch kéo dài có thể gây ra các triệu chứng cai thuốc, bao gồm co giật khi cai 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 bị suy hô hấp hoặc suy giảm chức năng tim từ trước, đặc biệt khi tốc độ truyền quá nhanh hoặc liều cao.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng

Giống như các benzodiazepin khác, midazolam thường gây buồn ngủ, mất điều hòa, khó nói và rung giật nhãn cầu. Quá liều midazolam hiếm khi đe dọa tính mạng nếu dùng thuốc riêng lẻ, nhưng có thể dẫn đến mất phản xạ, ngưng thở, hạ huyết áp, suy tim hô hấp và trong một số ít trường hợp dẫn đến hôn mê. Hôn mê thường kéo dài vài giờ và có thể dài hơn, có 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 thuốc benzodiazepin làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác, bao gồm cả rượu.

Xử trí

Cần theo dõi các dấu hiệu sống còn và điều trị hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Đặc biệt, cần điều trị triệu chứng do ảnh hưởng lên tim mạch hoặc hệ thần kinh trung ương.

Nếu uống, nên ngăn ngừa hấp thu thêm bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp như điều trị trong 1-2 giờ bằng than hoạt tính. Nếu sử dụng than hoạt tính, việc bảo vệ đường thở là bắt buộc đối với bệnh nhân buồn ngủ. Trong trường hợp uống hỗn hợp, có thể cân nhắc rửa dạ dày, tuy nhiên không phải là biện pháp thường quy.

Nếu ức chế hệ thần kinh trung ương nghiêm trọng, hãy cân nhắc sử dụng flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepine, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ. Thuốc có thời gian bán thải ngắn (khoảng một giờ), do đó bệnh nhân dùng flumazenil sẽ cần theo dõi sau khi hết tác dụng. Flumazenil phải được sử dụng hết sức thận trọng khi có các thuốc làm giảm ngưỡng co giật (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng). Tham khảo thông tin kê đơn của flumazenil để biết thêm thông tin về cách sử dụng đúng loại thuốc này.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc ngủ và thuốc an thần, dẫn xuất benzodiazepin.

Mã ATC: N05CD08.

Midazolam là dẫn xuất của nhóm imidazobenzodiazepine. Dạng base có tính thân lipid và ít tan trong nước.

Cơ chế hoạt động

https://trungtamthuoc.com/

Cơ chế tác dụng trên thần kinh trung ương của các thuốc benzodiazepin được thực hiện thông qua việc tăng cường dẫn truyền thần kinh GABAergic ở các synap ức chế. Với sự hiện diện của benzodiazepin, ái lực của thụ thể GABA đối với chất dẫn truyền thần kinh được tăng cường thông qua điều biến dị lập thể tích cực làm tăng tác động giải phóng GABA lên dòng ion clorua xuyên màng sau synap.

Về mặt hóa học, midazolam là dẫn xuất của nhóm imidazobenzodiazepine, nitơ cơ bản ở vị trí 2 của vòng imidazobenzodiazepine cho phép hoạt chất của midazolam cùng với acid tạo thành muối hòa tan trong nước, tạo ra dung dịch tiêm ổn định và được dung nạp tốt. Ở pH sinh lý, vòng diazepine đóng lại và base tự do được hình thành, tạo thành chất ưa lipid có tác dụng khởi phát nhanh. Sự chuyển hóa và phân bố lại nhanh chóng là những lý do chính khiến tác dụng kéo dài trong thời gian ngắn.

Tác dụng dược lực học

Midazolam có tác dụng an thần và gây ngủ mạnh đặc trưng bởi khởi phát nhanh và kéo dài trong thời gian ngắn. Thuốc cũng có tác dụng làm giảm 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 đa liều, nhưng gây ra những thay đổi huyết động tối thiểu.

Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, chứng mất trí nhớ xuôi chiều xảy ra trong thời gian ngắn; (bệnh nhân không nhớ các sự kiện xảy ra vào thời điểm chất này hoạt động tối đa).

Đặc tính dược động học

Hấp thu sau khi tiêm bắp

Midazolam được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn từ mô cơ. Nồng độ đỉnh 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 qua đường trực tràng

Midazolam được hấp thu nhanh sau khi dùng qua đường trực tràng. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 30 phút. Sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 50%.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch midazolam, một hoặc hai pha phân bố riêng biệt hình thành trên đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 0,7 đến 1,2 l/kg.

96 - 98% midazolam liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Midazolam đi từ từ và với lượng nhỏ vào dịch não tủy. Ở người, midazolam đi qua hàng rào nhau thai một cách chậm rãi và đi vào tuần hoàn của thai nhi. Midazolam được tìm thấy trong sữa mẹ với số lượng nhỏ. Midazolam không phải là cơ chất của các chất vận chuyển thuốc.

Chuyển hóa

Midazolam gần như được loại bỏ hoàn toàn bằng chuyển hóa sinh học. Tỉ lệ chuyển hóa qua gan là 30 - 60%. Midazolam được hydroxyl hóa bởi các isoenzym cytochrome P450 CYP3A4 và CYP3A5. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương và nước tiểu là 1'-hydroxymidazolam.

Nồng độ trong huyết tương của 1'-hydroxymidazolam là 12% so với hợp chất gốc.

1'-hydroxymidazolam có tác dụng dược lý nhưng chỉ đóng góp rất ít (khoảng 10%) vào tác dụng của midazolam tiêm tĩnh mạch.

Thải trừ

Ở người khỏe mạnh, thời gian bán thải của midazolam dao động trong khoảng 1,5 đến 2,5 giờ.

Độ thanh thải huyết tương là 300 đến 500 ml/phút. Midazolam chủ yếu được đào thải qua thận (60 - 80% liều tiêm) và được tìm thấy dưới dạng 1'-hydroxymidazolam liên hợp với glucuronide.

https://trungtamthuoc.com/

Ít hơn 1% liều dùng được tìm thấy dưới dạng không biến đổi trong nước tiểu. Thời gian bán thải của 1'-hydroxy-midazolam là dưới một giờ. Động học thải trừ của midazolam khi truyền tĩnh mạch tương tự như tiêm tĩnh mạch nhanh. Sử dụng midazolam lặp lại không gây cảm ứng các enzyme chuyển hóa thuốc.

Dược động học ở bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Tỷ lệ hấp thu qua đường trực tràng ở trẻ em giống người lớn nhưng mức sinh khả dụng lại thấp hơn (5 - 18%). Thời gian bán thải qua đường tiêm 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 phù hợp với độ thanh thải chuyển hóa tăng lên ở trẻ em.

Trẻ sơ sinh

Thời gian bán thải trung bình là 6-12 giờ, có thể do gan chưa trưởng thành và độ thanh thải giảm. Trẻ sơ sinh bị suy gan và thận do ngạt có nguy cơ tạo ra nồng độ midazolam trong huyết thanh cao bất ngờ do độ thanh thải giảm đáng kể và thay đổi.

Bệnh nhân béo phì

Thời gian bán thải trung bình ở người béo phì cao hơn ở người không béo phì (5,9 so với 2,3 giờ). Do thể tích phân bố được điều chỉnh theo tổng trọng lượng cơ thể tăng khoảng 50%. Độ thanh thải không khác biệt 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 kéo dài hơn và độ thanh thải có thể giảm so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy thận

Dược động học của midazolam dạng không liên kết không bị thay đổi ở bệnh nhân suy thận nặng. Chất chuyển hóa midazolam chính có hoạt tính dược 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, cần thận khi dùng midazolam và điều chỉnh liều để đạt được hiệu quả mong muốn.

Bệnh nhân 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 lâu hơn ở người khỏe mạnh.

Quy cách đóng gói

Hộp 5 ống x 3ml

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: BP

Số giấy đăng ký lưu hành:

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Myungmoon Pharm. Co., Ltd.

26, Jeyakgondan 2-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc