



## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

### THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

#### MIDANIUM

Dung dịch tiêm, Midazolam 5 mg/ml

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Thuốc này được kê đơn cho bạn và bạn không được chuyển đơn đó cho người khác, vì có thể gây hại cho họ, ngay cả khi các triệu chứng của họ giống với triệu chứng của bạn.  
Nếu bệnh nhân có bất kỳ tác dụng phụ nào, xin hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.  
Để biết thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.  
Để thuốc xa tầm với trẻ em.*

#### Rx - Thuốc bán theo đơn

##### Thành phần:

Mỗi 1 ml dung dịch chứa:

Hoạt chất: Midazolam 5 mg

Tá dược: natri clorid, dinatri edetat, acid hydrocloric loãng, natri hydroxyd, nước pha tiêm.

##### Mô tả

Chất lỏng không màu hoặc màu vàng nhạt, trong suốt.

##### Quy cách đóng gói

Thuốc được đóng trong ống thủy tinh không màu đựng trong hộp carton.

Hộp 02 vi x 05 ống 1 ml.

##### Thuốc này dùng để làm gì?

Midanium có chứa dược chất midazolam. Midazolam thuộc một nhóm thuốc gọi là nhóm benzodiazepin. Thuốc có tác dụng nhanh giúp bạn cảm thấy bình tĩnh và buồn ngủ.

Midanium được sử dụng ở người lớn để:

- an thần (làm người bệnh bình tĩnh và giảm lo lắng) trước hoặc trong các phẫu thuật ngắn;
- chuẩn bị (tiền mê) cho các thủ thuật y tế như phẫu thuật, nội soi;
- giúp người bệnh bình tĩnh và buồn ngủ trước khi được gây mê;
- giúp người bệnh bình tĩnh và buồn ngủ khi họ được chăm sóc tăng cường.

Midanium được sử dụng ở trẻ em để:

- an thần (làm bệnh nhân nhi bình tĩnh và giảm lo lắng) trước hoặc trong các phẫu thuật ngắn;
- chuẩn bị (tiền mê) cho các thủ thuật y tế như phẫu thuật, nội soi;
- giúp bệnh nhân nhi bình tĩnh và buồn ngủ khi được chăm sóc tăng cường.

##### Dùng như thế nào và liều lượng?

Midanium được sử dụng bởi nhân viên y tế. Nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào, hãy hỏi bác sĩ.

##### Cách dùng

- Midanium được bác sĩ hoặc y tá sử dụng cho bạn.
- Thuốc sẽ được tiêm bắp hoặc tĩnh mạch.

- Bác sĩ sẽ quyết định liều lượng và thời gian điều trị phù hợp.

Nếu muốn biết rõ hơn, hãy xem mục “HƯỚNG DẪN DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ”.

#### **Khi nào không được dùng thuốc này?**

Không được dùng Midanium trong trường hợp sau:

- Nếu bạn bị dị ứng với midazolam (hoặc các thuốc thuộc nhóm benzodiazepin khác) hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc;
- Nếu bạn bị giảm hô hấp, suy hô hấp nặng (rất khó thở).

#### **Tác dụng không mong muốn của thuốc là gì?**

Như các thuốc khác, Midanium có thể gây tác dụng không mong muốn, cho dù không phải ai cũng gặp.

Dưới đây là các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo (chưa rõ tần suất).

Ngưng dùng Midanium và gặp bác sĩ ngay nếu thấy có bất kỳ triệu chứng nào sau đây, chúng có thể đe dọa tính mạng hoặc khiến bạn phải điều trị cấp cứu:

- Sốc phản vệ (một kiểu dị ứng đe dọa tính mạng). Các dấu hiệu bao gồm đột ngột phát ban, ngứa hoặc ban lồi, sưng mặt, môi, lưỡi hay các phần khác của cơ thể. Các dấu hiệu khác gồm thở dốc, khó khè hoặc khó thở.
- Nhồi máu cơ tim (ngừng tim). Dấu hiệu thường là đau ngực lan lên cổ và vai rồi xuống tay trái.
- Vấn đề về thở (đôi khi bị ngừng thở).
- Nghẹn và đột ngột bị nghẹn đường thở (co thắt thanh quản).

Các tác dụng không mong muốn đe dọa tính mạng thường xảy ra ở người trên 60 tuổi và những người đã có sẵn khó khăn về thở hoặc vấn đề tim mạch, nhất là khi tiêm quá nhanh hoặc tiêm liều cao.

#### Các tác dụng không mong muốn khác

Vấn đề về hệ miễn dịch: dị ứng (ở da, tim và mạch máu, thở khó khè).

Tác động lên hành vi: kích động, bồn chồn, thù địch, thịnh nộ hay gây hấn, phản kích.

Vấn đề về cơ: co thắt và rung cơ (các cơ rung lên không kiểm soát được).

Vấn đề trên hệ thần kinh và tâm thần: lú lẫn, hưng phấn (cảm giác sung sướng hoặc phản kích quá mức), ảo giác (nhìn và nghe thấy những thứ không thật), buồn ngủ và an thần kéo dài, giảm sự tỉnh táo, đau đầu, chóng mặt, khó phối hợp các cơ, co giật ở trẻ sinh non hoặc mới sinh, lệ thuộc thuốc, lạm dụng thuốc, mất trí nhớ tạm thời. Các triệu chứng này kéo dài bao lâu tùy thuộc việc bạn đã sử dụng bao nhiêu Midanium. Bạn có thể gặp các triệu chứng này sau khi dùng thuốc. Trong một vài trường hợp, triệu chứng sẽ kéo dài.

Vấn đề về tim và hệ tuần hoàn: hạ huyết áp, nhịp tim chậm, đỏ mặt và cổ, ngất xỉu hoặc đau đầu.

Vấn đề về thở: khó thở, nấc cục.

Vấn đề về miệng, dạ dày, ruột: cảm thấy ốm hoặc bị ốm, táo bón, khô miệng.

Vấn đề về da: phát ban, nổi mề đay (nổi mẩn sần), ngứa.

Vấn đề tại vị trí tiêm: mẩn đỏ, sưng da, có cục máu đông hoặc đau tại chỗ tiêm.

Nguy cơ chấn thương: bệnh nhân dùng thuốc benzodiazepin có nguy cơ bị ngã và gãy xương.

Nguy cơ này tăng ở người cao tuổi và người đang dùng chất an thần khác (như cồn).

Vấn đề toàn thân: mệt mỏi.



**Đối với người cao tuổi:** Các tác dụng phụ đe dọa tính mạng thường xảy ra ở người trên 60 tuổi và những người đã có sẵn khó khăn về thở hoặc vấn đề tim mạch, nhất là khi tiêm quá nhanh hoặc tiêm liều cao.

*Nếu triệu chứng như liệt kê ở trên trở nên nặng hơn hoặc khiến bạn rất khó chịu, hoặc nếu bạn gặp bất kỳ triệu chứng nào khác không được liệt kê ở trên, hãy nói với bác sĩ hoặc nhân viên y tế chăm sóc bạn.*

#### **Cần làm gì khi quên dùng thuốc?**

Không được dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

#### **Nếu bạn ngừng dùng Midanium?**

Nếu bạn đang được cho dùng midazolam thời gian dài, chẳng hạn như khi được chăm sóc tăng cường, mà sau đó bạn ngừng thuốc, bạn có thể trải qua các triệu chứng cai thuốc. Các triệu chứng này bao gồm: đau đầu, đau cơ, cảm giác lo lắng, căng thẳng, bồn chồn và cáu kỉnh, có vấn đề giấc ngủ lặp đi lặp lại, thay đổi tâm trạng, ảo giác và co giật.

Bác sĩ sẽ điều chỉnh liều và thời gian dùng thuốc để giảm thiểu nguy cơ các triệu chứng này.

Nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào về thuốc, hãy hỏi bác sĩ, dược sĩ hoặc nhân viên y tế chăm sóc bạn.

#### **Bảo quản thuốc này như thế nào?**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Không làm đông lạnh thuốc. Tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay trẻ em.

#### **Dấu hiệu và triệu chứng quá liều của thuốc**

Midanium được sử dụng bởi cán bộ y tế, do đó thường không có khả năng bạn dùng quá liều thuốc. Tuy nhiên nếu chẳng may vô tình bạn bị cho quá liều, bạn sẽ có những dấu hiệu sau: cảm giác buồn ngủ, mất phối hợp, vấn đề về nói và cử động mắt không tự nguyện. Trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, các triệu chứng sau đây có thể xuất hiện: mất phản xạ, ngưng thở (không có khả năng để thở), hạ huyết áp, khó thở nặng, và một số trường hợp hiếm bị hôn mê.

Nếu bạn nghĩ bạn đang bị quá liều Midanium, hãy báo cho bác sĩ ngay lập tức để nhận được điều trị phù hợp.

#### **Cần làm gì khi bị quá liều thuốc?**

Midanium được sử dụng bởi cán bộ y tế tại các cơ sở y tế, do đó thường không có khả năng bạn dùng quá liều thuốc. Nếu nghi bị quá liều, hãy báo với cán bộ y tế để họ có điều trị phù hợp cho bạn.

#### **Thận trọng**

Trước khi dùng Midanium, cho bác sĩ biết:

- Nếu bạn trên 60 tuổi hoặc bị ốm (cảm thấy rất mệt);
- Nếu bạn có vấn đề về gan, thận;
- Nếu bạn đang có vấn đề về thở trong thời gian dài;
- Nếu bạn có bệnh nặng, đặc biệt bệnh tim hoặc bệnh khó thở;
- Nếu bạn bị nhược cơ (bệnh mạn tính gây yếu cơ).

Nếu bạn có một trong các tình trạng trên, phải nói với bác sĩ.

Sau khi dùng midazolam, bạn chỉ được xuất viện hoặc rời khỏi phòng điều trị nếu bác sĩ cho phép. Nên có người nhà đưa bạn về.

Không được dùng Midanium trong thời gian dài do có thể tăng nguy cơ bị lệ thuộc hoặc dung nạp thuốc. Dung nạp thuốc nghĩa là để có hiệu quả trong những lần dùng sau, bạn phải tăng liều và thời gian điều trị dần lên.

#### Đối với trẻ em

- Trẻ sơ sinh đến 6 tháng tuổi, chỉ được dùng Midanium khi ở phòng chăm sóc tăng cường.
- Trẻ em dùng Midanium có thể xuất hiện tình trạng gọi là phản ứng nghịch lý: các triệu chứng gồm lo âu, vận động không có ý (bao gồm chứng giật rung, co giật và rung cơ), hoạt động quá mức, có phản ứng chống đối, điên cuồng, hung hăng, thích tấn công). Nếu có các triệu chứng đó, ngừng dùng Midanium.
- Midanium phải được sử dụng cực kỳ thận trọng cho trẻ em mắc bệnh về tim, đặc biệt trẻ em bị mất ổn định huyết động.

#### Midanium có chứa natri

Midanium chỉ chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) do đó được coi như là "không chứa natri".

*Nếu cần biết thêm thông tin, hãy hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ.*

#### **Thuốc nào và thức ăn gì nên tránh khi dùng thuốc này?**

Nói với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang dùng, gần đây đã dùng hoặc có thể sẽ dùng bất kỳ thuốc nào khác.

Dùng Midanium cùng thời gian với các thuốc khác có thể làm tăng hay giảm tác dụng của Midanium hoặc các thuốc đó.

Nhìn chung, nói cho bác sĩ biết nếu bạn đang dùng:

- Thuốc trị nấm (ketoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol);
- Kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin hay clarithromycin);
- Thuốc ức chế protease (các thuốc được dùng trong điều trị HIV như saquinavir);
- Verapamil, diltiazem (được gọi là thuốc "chẹn kênh calci", nhìn chung được dùng để điều trị bệnh tim mạch);
- Atorvastatin (dùng điều trị tăng cholesterol);
- Aprepitant (thuốc chống buồn nôn, nôn);
- Rifampicin (một loại kháng sinh);
- Phenytoin (kiểm soát co giật);
- Các thuốc giảm đau mạnh (gọi là thuốc opioid như morphin, buprenorphin);
- Efavirenz (điều trị HIV);
- Thuốc điều trị bệnh tâm thần (như haloperidol, carbamazepin);
- Thuốc an thần, giảm đau, gây ngủ;
- Thuốc chữa trầm cảm (fluoxetin, fluvoxamin);
- Thuốc chữa dị ứng (thuốc này có thể làm dịu thần kinh);
- Hydralazin (thuốc điều trị tăng huyết áp);
- Các thuốc gây mê dạng hít để gây mê toàn thân;
- Thuốc từ cây thuốc có chứa St John's Wort (*Hypericum perforatum*, còn gọi là cây cỏ thánh John, cây cỏ ban).

#### Midanium với cồn

Cồn (ethanol) có thể tăng tác dụng an thần của midazolam. Không uống rượu khi đang dùng Midanium.

#### **Phụ nữ có thai và cho con bú**

Nếu bạn đang có thai hoặc cho con bú, nghi ngờ có thai hoặc có kế hoạch mang thai, hãy hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc này.

Midazolam chỉ được dùng trong thai kỳ nếu thật sự cần. Không được dùng thuốc trong mô lấy thai.

Midazolam qua sữa mẹ một lượng nhỏ, do đó không cho con bú khi dùng thuốc này.

#### **Lái xe và sử dụng máy móc**

Sau khi tiêm midazolam bạn có thể buồn ngủ, lú lẫn hoặc giảm tập trung, giảm phối hợp động tác, do đó sẽ ảnh hưởng đến các hoạt động cần tinh táo.

Không lái xe hay vận hành máy móc cho đến khi bạn tinh táo trở lại. Bác sĩ sẽ cho biết khi nào bạn có thể làm việc đó.

#### **Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ**

Việc cho bác sĩ biết tình trạng sức khỏe của bạn trước khi sử dụng Midanium là rất quan trọng. Trước khi dùng Midanium, cho bác sĩ hoặc nhân viên y tế chăm sóc bạn biết nếu:

- Bạn trên 60 tuổi.
- Bạn bị ốm thời gian dài (như có vấn đề về thở, thận, gan hoặc tim).
- Bạn đang suy nhược (có một căn bệnh đó khiến bạn cảm thấy rất yếu, giảm năng lượng).
- Bạn bị nhược cơ (bệnh thần kinh cơ gây yếu cơ).
- Bạn hay uống rượu hoặc bị nghiện rượu trong quá khứ.
- Bạn dùng thuốc kích thích hoặc lạm dụng thuốc trong quá khứ.
- Bạn có thai hoặc nghi ngờ có thai (xem mục “Phụ nữ có thai và cho con bú”).

#### Nếu trẻ em sắp dùng thuốc này:

- Bạn phải nói cho bác sĩ biết nếu trẻ có vấn đề tim mạch. Khi đó trẻ sẽ được theo dõi đặc biệt và chăm sóc cẩn thận.
- Nhìn chung trẻ em phải được theo dõi cẩn thận khi dùng thuốc này. Với trẻ sơ sinh và dưới 6 tháng cần theo dõi hô hấp và chuẩn bị oxy.

Nếu bạn hoặc trẻ em có bất kỳ tình trạng nào ở trên, hoặc nếu bạn không chắc chắn, hãy nói cho bác sĩ hoặc nhân viên y tế biết trước khi được dùng Midanium.

#### **Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

#### **Tên/Địa chỉ/Logo của nhà sản xuất**

{logo}

Warsaw Pharmaceutical Works Polfa S.A.

Karolkowa 22/24, 01-207 Warsaw, Ba Lan

---



## HƯỚNG DẪN DÀNH CHO CÁN BỘ Y TẾ

5

0000000000  
0000000000  
0000000000  
0000000000

### **Dược lực học:**

Nhóm điều trị dược lý: thuốc ngủ an thần, nhóm benzodiazepin.  
Mã ATC: N05C D08.

Midazolam là một dẫn chất thuộc nhóm imidazobenzodiazepin. Dạng bazo tự do của hoạt chất là chất thân dầu, ít tan trong nước.

Nitơ bazo ở vị trí số 2 của vòng imidazobenzodiazepin có thể gây ra phản ứng giữa chất có hoạt tính của midazolam với các acid và tạo thành các muối tan trong nước.

Do đó thu được dung dịch tiêm ổn định và được dung nạp tốt.

Midazolam đặc trưng bởi thời gian tác dụng ngắn vì thuốc nhanh chóng bị chuyển hóa. Thuốc có tác dụng an thần và gây ngủ. Thuốc cũng được sử dụng làm thuốc chống lo âu, chống co giật và thuốc giãn cơ.

Sử dụng midazolam theo đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch gây ra chứng quên trong thời gian ngắn (bệnh nhân không nhớ về các sự việc xảy ra trong thời gian tác dụng mạnh nhất của thuốc).

### **Dược động học:**

*Hấp thu sau khi tiêm bắp:*

Midazolam hấp thu nhanh và hoàn toàn từ các tế bào cơ. Nồng độ cực đại trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút. Sinh khả dụng tuyệt đối sau khi tiêm bắp là trên 90%.

*Phân bố:*

Khi tiêm tĩnh mạch midazolam, đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương - thời gian biểu lộ trong 1 hoặc 2 pha phân bố. Thể tích phân bố ổn định là 0,7-1,2 l/kg. 96-98% midazolam gắn với protein huyết tương. Midazolam gắn chủ yếu với albumin. Midazolam qua dịch não tủy chậm và không đáng kể. Trên người, midazolam qua nhau thai chậm và thâm nhập vào vòng tuần hoàn của bào thai. Lượng nhỏ midazolam được tìm thấy trong sữa mẹ.

*Chuyển hóa:*

Midazolam gần như được thải trừ qua con đường biến đổi sinh học. Tỷ lệ chuyển hóa ở gan là 30-60%. Midazolam bị hydroxyl hóa bởi một isozym của cytochrom P4503A4 – chất chuyển hóa chủ yếu được tìm thấy trong nước tiểu và trong huyết tương là alpha-hydroxymidazolam. Nồng độ alpha-hydroxymidazolam trong huyết tương bằng 12% nồng độ thuốc gốc. Alpha-hydroxymidazolam là chất có tác dụng dược lý nhưng phân bố tương đối nhỏ (khoảng 10%) so với phạm vi hoạt động của midazolam sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch.

*Thải trừ:*

Thời gian bán thải ở những người tình nguyện khỏe mạnh là 1,5-2,5 giờ. Độ thanh thải huyết tương ở mức 300-500 ml/phút. Midazolam được thải trừ chủ yếu qua thận (60-80% liều tiêm) và được phát hiện ở dạng alpha-hydroxymidazolam liên hợp với acid glucuronic. Dưới 1% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng thuốc không biến đổi. Thời gian bán thải của alpha-hydroxymidazolam dưới 1 giờ. Khi midazolam được sử dụng theo đường tiêm truyền, sự thải trừ không khác so với các giá trị đạt được sau khi tiêm liều đơn.

*Dược động học ở các bệnh nhân đặc biệt:*

*Người già:*

Ở người trên 60 tuổi, thời gian bán thải có thể kéo dài tới bốn lần.

*Trẻ em:*

Thời gian bán thải sau khi tiêm tĩnh mạch ngắn hơn ở trẻ em 3-10 tuổi (1-1,5 giờ) so với các giá trị quan sát thấy ở người lớn. Sự khác nhau này phù hợp với sự tăng hệ số thanh thải chuyển hóa ở trẻ em.

*Trẻ sơ sinh:*

6

0000000000  
0000000000  
0000000000





Thuốc này được pha với 500 ml các dung dịch truyền sau:

- Dung dịch glucose 5%;
- Dung dịch NaCl 0,9%;
- Dung dịch glucose 4% / NaCl 0,18%.

Dung dịch sau khi pha đạt được sự ổn định về lý hóa khi bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Để đảm bảo vô trùng, dung dịch sau khi pha cần được dùng ngay. Nếu không dùng ngay, thuốc trong thời gian bảo quản trước khi sử dụng sẽ do người sử dụng chịu trách nhiệm.

Midazolam không hấp thụ lên các phần bằng nhựa của dụng cụ tiêm truyền hoặc xylanh.

**Liều thông thường:**

Midazolam là một thuốc có tác dụng an thần mạnh được sử dụng chậm và dần dần. Việc sử dụng dần dần là nhằm đạt được hiệu quả gây mê cao nhất nhưng lại an toàn, tùy thuộc vào các đòi hỏi về lâm sàng, tình trạng sức khỏe, tuổi của bệnh nhân và các thuốc khác được sử dụng đồng thời. Khi thiết lập liều dùng cho các bệnh nhân trên 60 tuổi yếu sức khỏe hoặc bị bệnh mạn tính và cho trẻ em, bệnh nhân đặc biệt, các yếu tố rủi ro cần được tính toán đến.

D<sub>7</sub>

Bảng liều dùng thông thường được thể hiện dưới đây. Thông tin thêm được cung cấp sau bảng này.

<b>Chỉ định</b>	<b>Bệnh nhân dưới 60 tuổi</b>	<b>Bệnh nhân trên 60 tuổi bị bệnh mạn tính hoặc yếu sức khỏe</b>	<b>Trẻ em</b>
Làm giảm sự tỉnh táo	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b>  Liều khởi đầu: 2-2,5 mg  Liều bổ sung: 1mg  Tổng liều: 3,5-7,5 mg	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b>  Liều khởi đầu: 0,5-1 mg  Liều bổ sung: 0,5-1 mg  Tổng liều: < 3,5 mg	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> <b>Trẻ em 6 tháng đến 5 tuổi:</b> Liều khởi đầu: 0,05-0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể. Tổng liều: < 6 mg <b>Trẻ em 6-12 tuổi:</b> Liều khởi đầu: 0,025-0,05 mg/kg trọng lượng cơ thể. Tổng liều: < 10 mg <b>Tiêm bắp:</b> <b>1-15 tuổi</b> 0,05-0,15 mg/kg trọng lượng cơ thể.
Tiền mê trước khi sử dụng các thuốc mê toàn thân	<b>Tiêm bắp:</b> 0,07-0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể.  <b>Tiêm tĩnh mạch:</b> 1-2 mg, liều này có	<b>Tiêm bắp:</b> 0,025-0,05 mg/kg trọng lượng cơ thể.  <b>Tiêm tĩnh mạch:</b> Liều khởi đầu:	<b>Tiêm bắp:</b> <b>1-15 tuổi:</b> 0,08-0,2 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Phân phối bởi Trung tâm Thuốc Việt Nam

	thể được tiêm nhắc lại nếu cần.	0,5 mg, nếu cần thiết liều có thể tăng dần lên một cách từ từ.	
Sử dụng làm thuốc mê toàn thân	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> 0,15-0,2 mg/kg trọng lượng cơ thể. (0,3-0,35 mg khi không sử dụng thuốc tiền mê).	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> 0,05-0,15 mg/kg trọng lượng cơ thể. (0,15-0,3 mg khi không sử dụng thuốc tiền mê).	
Sử dụng như một thành phần an thần trong gây mê phối hợp	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> Liều nhắc lại: 0,03-0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể <b>hoặc</b> <b>tiêm truyền liên tục:</b> 0,03-0,1 mg/kg/giờ.	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> Liều thấp hơn liều khuyến cáo cho người lớn < 60 tuổi.	D <sub>7</sub>
An thần cho các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> Liều tấn công: 0,03-0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể, chia thành từng liều 1-2,5 mg Liều duy trì: 0,03-0,2 mg/kg/giờ.	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> Liều tấn công: 0,03-0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể, chia thành từng liều 1-2,5 mg Liều duy trì: 0,03-0,2 mg/kg/giờ.	<b>Tiêm tĩnh mạch:</b> <i>Trẻ sơ sinh (dưới 32 tuần):</i> 0,03 mg/kg/giờ. <i>Trẻ sơ sinh (trên 32 tuần) và trẻ em đến 6 tháng tuổi:</i> 0,06 mg/kg/giờ. <i>Trẻ em trên 6 tháng:</i> Liều tấn công: 0,05-0,2 mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều duy trì: 0,06-0,12 mg/kg/giờ.

• **Làm giảm sự tỉnh táo:**

Trước khi chẩn đoán hoặc tiến hành tiểu phẫu thuật, midazolam cần được tiêm tĩnh mạch. Liều phải được điều chỉnh tùy theo tình trạng của từng bệnh nhân và kết quả thăm dò liều dùng.

Thuốc không được tiêm nhanh hoặc tiêm ở dạng bolus. Hiệu quả an thần phụ thuộc vào thể trạng của từng bệnh nhân và phương pháp sử dụng thuốc (như tốc độ tiêm, mức liều). Nếu cần thiết, do tình trạng của bệnh nhân đòi hỏi, có thể sử dụng thêm các liều tiếp theo. Tác dụng của thuốc bắt đầu xuất hiện khoảng 2 phút sau khi tiêm. Phần lớn các tác dụng được quan sát thấy sau 5-10 phút.

Người lớn:

Midazolam cần được tiêm tĩnh mạch chậm, tốc độ khoảng 1 mg trong 30 giây.

Ở người dưới 60 tuổi, liều khởi đầu là 2-2,5 mg, tiêm trong vòng 5-10 phút trước khi tiến hành chẩn đoán hoặc phẫu thuật. Nếu cần, có thể sử dụng thêm liều 1 mg. Tổng liều nằm trong khoảng 3,5-7,5 mg. Thông thường không cần dùng liều vượt quá 5 mg.

Ở người trên 60 tuổi, sức khỏe yếu hoặc bị bệnh mạn tính, liều khởi đầu được tiêm trong vòng 5-10 phút trước khi tiến hành chẩn đoán hoặc phẫu thuật nên giảm xuống 0,5-1 mg. Nếu cần, có thể dùng thêm liều 0,5-1 mg. Do phần lớn các tác dụng đạt được chậm hơn ở những bệnh nhân này, khi thêm liều cần tiêm rất chậm và thận trọng. Thông thường không cần dùng liều vượt quá 3,5 mg.

#### Trẻ em

*Tiêm tĩnh mạch:* midazolam cần được tiêm tĩnh mạch chậm, ở liều thấp cho đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn. Liều khởi đầu midazolam cần được tiêm trong thời gian 2-3 phút. Trước khi sử dụng liều nhắc lại, chờ 2-5 phút để thuốc có hiệu quả an thần. Nếu cần duy trì tác dụng, tiếp tục sử dụng thuốc với liều thấp cho đến khi đạt được hiệu quả an thần mong muốn.

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 5 tuổi có thể cần dùng liều tương đối cao (tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể) so với trẻ lớn hơn và người trưởng thành.

- Trẻ em dưới 6 tháng: đặc biệt có nguy cơ tác nghẽn đường thở và thở quá chậm. Do đó không được sử dụng midazolam để an thần cho trẻ em dưới 6 tháng.
- Trẻ em 6 tháng đến 5 tuổi: dùng liều khởi đầu 0,05-0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể. Để đạt được hiệu quả an thần mong muốn, có thể phải dùng tới 0,6 mg/kg trọng lượng cơ thể, tuy nhiên tổng liều không vượt quá 6mg. Sau khi sử dụng liều cao midazolam, nguy cơ trẻ thở rất chậm và kéo dài thời gian an thần tăng lên.
- Trẻ em 6 đến 12 tuổi: liều khởi đầu 0,025-0,05 mg/kg trọng lượng cơ thể. Liều tối đa là 0,4 mg/kg trọng lượng cơ thể. Tổng liều tối đa là 10 mg. Sau khi sử dụng liều cao midazolam, nguy cơ trẻ thở rất chậm và kéo dài thời gian an thần tăng lên.
- Trẻ em 12 đến 16 tuổi: liều như liều dành cho người lớn.

*Tiêm bắp:* liều nằm trong khoảng 0,05-0,15 mg/kg trọng lượng cơ thể. Tổng liều không được vượt quá 10 mg. Tiêm bắp midazolam chỉ giới hạn trong các trường hợp đặc biệt vì gây đau đớn.

Trẻ em dưới 15 kg không được sử dụng midazolam với nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Các nồng độ cao hơn cần phải được pha loãng tới nồng độ 1 mg/ml.

#### • **Gây mê:**

##### **- *Tiền mê trước khi sử dụng các thuốc mê toàn thân:***

Tiền mê bằng midazolam được thực hiện trong thời gian ngắn trước khi tiến hành gây mê (gây buồn ngủ, ngủ hoặc duy trì thời gian ngủ) và không nhớ lại các sự việc xảy ra trong khi mổ. Midazolam cũng có thể được sử dụng cùng với các thuốc kháng cholinergic khác. Trong các trường hợp này, midazolam cần được tiêm bắp sâu vào các cơ lớn trong vòng 20-60 phút trước khi tiến hành gây mê.

Bệnh nhân cần được theo dõi sau khi dùng thuốc để phát hiện các triệu chứng mất cảm hoặc quá liều.

##### **Người lớn:**

Để đạt hiệu quả an thần trước khi phẫu thuật và người bệnh không nhớ lại các sự việc xảy ra trong khi mổ ở các bệnh nhân loại 1 và loại 2 theo phân loại của ASA (American Society Anesthesiologists) dưới 60 tuổi, liều khuyến cáo là 1-2mg tiêm tĩnh mạch, có thể nhắc lại, hoặc 0,07-0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể theo đường tiêm bắp.

Bệnh nhân trên 60 tuổi, bị bệnh mạn tính hoặc yếu sức khỏe, liều dùng midazolam cần được giảm và điều chỉnh theo thể trạng của từng bệnh nhân.

- *Tiêm tĩnh mạch:* liều khởi đầu 0,5 mg, nếu cần thiết, liều dùng có thể tăng lên từ từ.



– Tiêm bắp: liều khuyến cáo: 0,025-0,05 mg/kg trọng lượng cơ thể. Thường dùng liều từ 2-3 mg.

Liều midazolam cần giảm khi dùng đồng thời với các thuốc gây ngủ khác.

**Trẻ em:**

*Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tháng tuổi:*

Không sử dụng midazolam cho trẻ em dưới 6 tháng tuổi.

*Trẻ em trên 6 tháng tuổi:*

Tiêm bắp: vi đường dùng này gây đau, nó được sử dụng hạn chế cho các trường hợp đặc biệt.

Liều tiêm bắp an toàn và hiệu quả nằm trong khoảng 0,08-0,2 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Trẻ em 1-15 tuổi yêu cầu liều tương đối cao so với người lớn tính theo trọng lượng cơ thể.

Trẻ em dưới 15 kg không được sử dụng midazolam với nồng độ cao hơn 1mg/ml. Các nồng độ cao hơn cần phải được pha loãng tới nồng độ 1 mg/ml.

**- Sử dụng làm thuốc gây mê toàn thân:**

**Người lớn:**

Nếu midazolam được dùng làm thuốc gây mê trước khi sử dụng các thuốc mê khác, có thể có các phản ứng khác nhau ở mỗi bệnh nhân đối với thuốc. Liều cần được thăm dò cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn, có tính đến tuổi và thể trạng của bệnh nhân. Nếu midazolam được dùng trước hoặc đồng thời với các thuốc khác để gây mê theo đường tiêm tĩnh mạch hay đường thở, liều khởi đầu của mỗi thuốc cần phải được giảm một cách đáng kể, đôi khi giảm tới 25%. Liều cần được điều chỉnh dần dần để đạt được hiệu quả an thần mong muốn. Liều tiêm tĩnh mạch midazolam để gây mê toàn thân cần tiêm chậm, chia làm nhiều lần.

Mỗi liều không vượt quá 5 mg cần được tiêm trong vòng 20-30 giây với khoảng cách giữa các lần tiêm là 2 phút.

– Bệnh nhân dưới 60 tuổi đã sử dụng thuốc tiền mê: thường tiêm tĩnh mạch liều 0,15-0,2 mg/kg trọng lượng cơ thể.

– Bệnh nhân dưới 60 tuổi không sử dụng thuốc tiền mê: cần dùng liều cao hơn (tiêm tĩnh mạch 0,3-0,35 mg/kg trọng lượng cơ thể). Nếu cần thiết để đạt hiệu quả hoàn toàn, có thể tiêm thêm các liều midazolam bằng khoảng 25% liều khởi đầu, cũng có thể sử dụng thuốc mê theo đường hô hấp. Trong trường hợp dung nạp cao, tổng liều midazolam có thể tăng lên đến 0,6mg/ kg trọng lượng cơ thể, nhưng sự thức tỉnh sau khi mê có thể bị chậm lại sau khi sử dụng liều cao như vậy.

– Bệnh nhân trên 60 tuổi đã sử dụng thuốc tiền mê, bị yếu sức khỏe hay bị bệnh mạn tính: cần sử dụng liều thấp hơn: 0,05-0,15 mg/kg trọng lượng cơ thể và phải được tiêm tĩnh mạch trong vòng 20-30 giây, đợi 2 phút để thuốc có tác dụng.

– Bệnh nhân trên 60 tuổi không sử dụng thuốc tiền mê: thông thường yêu cầu liều midazolam để gây mê cao hơn – liều khởi đầu 0,15-0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể. Các bệnh nhân bị bệnh toàn thân nặng hay tình trạng suy yếu cơ thể khác thường yêu cầu liều midazolam thấp hơn - 0,15 đến 0,25 mg/kg trọng lượng cơ thể thường là đủ.

**- Sử dụng trong gây mê phối hợp:**

**Người lớn:**

Midazolam có thể được dùng như một thành phần an thần trong gây mê phối hợp bằng cách tiêm tĩnh mạch nhắc lại những liều nhỏ (0,03-0,1 mg/kg trọng lượng cơ thể) hoặc tiêm truyền tĩnh mạch (0,03-0,1 mg/kg/giờ), thường phối hợp với các thuốc mê khác. Liều và khoảng thời gian giữa các lần tiêm tùy thuộc vào sự đáp ứng của bệnh nhân đối với thuốc.

Ở các bệnh nhân trên 60 tuổi, yếu hoặc bị bệnh mạn tính, cần sử dụng liều duy trì ở mức thấp.

- **An thần cho các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường:**

Mức độ an thần mong muốn đạt được bằng cách xác định liều của midazolam cùng với việc tiêm truyền tĩnh mạch liên tục hoặc tiêm nhắc lại, tùy theo các đòi hỏi lâm sàng, thể trạng, tuổi của bệnh nhân, và khả năng sử dụng đồng thời các thuốc khác (xem **Tương tác thuốc**).

Người lớn:

*Liều tấn công tiêm tĩnh mạch:* 0,03-0,3 mg/kg trọng lượng cơ thể, tiêm tĩnh mạch chậm, liên tiếp. Các liều 1-2,5 mg cần được tiêm trong vòng 20-30 giây, nghỉ 2 phút giữa các lần tiêm.

Trong trường hợp các bệnh nhân bị giảm lưu lượng máu, co mạch hoặc giảm thân nhiệt, liều tấn công cần được giảm hoặc bỏ qua không dùng liều ban đầu.

Nếu midazolam được sử dụng cùng với các thuốc giảm đau mạnh, các thuốc này cần phải được sử dụng trước tiên để có thể đánh giá tác dụng gây ngủ của midazolam một cách an toàn tùy theo mức độ an thần của các thuốc giảm đau.

*Liều duy trì tiêm tĩnh mạch:* 0,03-0,2 mg/kg/giờ.

Trường hợp các bệnh nhân bị giảm lưu lượng máu, co mạch hoặc giảm thân nhiệt, liều duy trì cần phải giảm. Mức độ an thần cần được đánh giá dựa trên nền tảng thông thường. Có thể xảy ra dung nạp khi sử dụng midazolam làm thuốc an thần trong thời gian dài – trong trường hợp này, cần phải tăng liều.

Trẻ em trên 6 tháng tuổi:

Ở trẻ em trên 6 tháng tuổi, được đặt ống thở và sử dụng máy thở, liều tấn công là 0,05-0,2 mg/kg trọng lượng cơ thể, thuốc cần được tiêm tĩnh mạch chậm trong ít nhất 2-3 phút để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn.

Midazolam không được tiêm tĩnh mạch nhanh. Sau khi dùng liều tấn công, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục liều 0,06-0,12 mg/kg/giờ (1-2 µg/kg/phút). Tốc độ truyền có thể tăng hoặc giảm tùy theo yêu cầu (thường bằng 25% tốc độ tiêm liều khởi đầu hoặc liều tiêm truyền tiếp theo), hoặc có thể dùng thêm liều midazolam tiêm tĩnh mạch để làm tăng tác dụng hoặc duy trì hiệu quả an thần ở mức độ mong muốn.

Cần giám sát đặc biệt chức năng hô hấp và nồng độ oxy bão hòa trong máu.

Trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tháng tuổi:

Midazolam cần được tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, bắt đầu với liều 0,03 mg/kg/giờ (0,5 µg/kg/phút) ở trẻ sơ sinh dưới 32 tuần tuổi hoặc 0,06 mg/kg/giờ (1 µg/kg/phút) ở trẻ sơ sinh trên 32 tuần tuổi đến 6 tháng tuổi.

Không được dùng liều tấn công đối với trẻ đẻ non, trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 6 tháng tuổi, mà cần dùng theo đường tiêm truyền. Thuốc cần được tiêm truyền ở tốc độ nhanh trong vài giờ đầu để đạt được nồng độ điều trị trong huyết tương. Tốc độ truyền cần được kiểm soát cẩn thận và thường xuyên, đặc biệt trong 24 giờ đầu, để có thể sử dụng liều thấp nhất có tác dụng và hạn chế khả năng tích lũy thuốc.

Cần giám sát đặc biệt chức năng hô hấp và nồng độ oxy bão hòa trong máu.

Khi bắt đầu truyền midazolam cho các bệnh nhân bị tổn thương huyết động, liều dùng midazolam cần được thăm dò và các bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng bất ổn về huyết động như hạ huyết áp.

Các bệnh nhân này cũng nhạy cảm với tác dụng gây suy hô hấp của midazolam, cần giám sát đặc biệt chức năng hô hấp và nồng độ oxy bão hòa trong máu.

Không đề nghị sử dụng midazolam với nồng độ trên 1mg/ml cho trẻ đẻ non, trẻ sơ sinh và trẻ dưới 15 kg. Các nồng độ cao hơn cần được pha loãng đến nồng độ 1 mg/ml.

**Sử dụng cho các bệnh nhân đặc biệt:**

*Suy giảm chức năng thận:*

Ở các bệnh nhân suy chức năng thận (độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút), dược lực học của midazolam không gắn kết sau khi tiêm tĩnh mạch được ghi nhận tương tự như ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên sau khi truyền thuốc trong thời gian dài ở các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường, tác dụng an thần ở các bệnh nhân mắc chứng suy thận mạnh hơn do sự tích lũy  $\alpha$ -hydroxymidazolam glucuronid.

Không có dữ liệu về các bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), sử dụng midazolam làm thuốc gây mê toàn thân.

*Suy giảm chức năng gan:*

Suy giảm chức năng gan làm giảm độ thanh thải midazolam sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch và kéo dài thời gian bán thải của thuốc. Do đó tác dụng lâm sàng có thể mạnh hơn và dài hơn. Trong trường hợp này, cần giám liều midazolam và theo dõi tình trạng của bệnh nhân (xem mục *Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc*).

*Trẻ em:*

Xem mục *Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc*.

D<sub>7</sub>

**Chống chỉ định**

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với các benzodiazepin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Sử dụng nhằm làm giảm sự tỉnh táo cho bệnh nhân suy hô hấp nặng hoặc suy hô hấp cấp tính.

**Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc:**

Midazolam phải do các chuyên gia gây mê hoặc bác sỹ có chuyên môn chăm sóc tích cực thực hiện và phải chuẩn bị sẵn phương pháp xử lý tác dụng phụ, gồm việc hồi phục tim phổi.

Các tác dụng không mong muốn trên tim phổi nghiêm trọng đã được báo cáo. Các tác dụng không mong muốn bao gồm: suy giảm hô hấp, ngừng thở, ngừng hô hấp và/hoặc ngừng tim. Các triệu chứng này hay gặp hơn trong trường hợp tiêm quá nhanh hoặc sử dụng liều quá cao (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Cần thận trọng đặc biệt khi bệnh nhân bị rối loạn hô hấp, các bệnh nhân này được dùng midazolam để giảm sự tỉnh táo.

Trẻ em dưới 6 tháng dễ bị chứng tắc nghẽn hô hấp và thở quá chậm hơn, do đó yêu cầu xác định liều, với thời gian sử dụng ngắn để đạt hiệu quả mong đợi, cần giám sát chức năng hô hấp và nồng độ oxy bão hòa trong máu.

Khi midazolam được sử dụng làm thuốc tiền mê, yêu cầu giám sát bệnh nhân sau khi dùng thuốc vì các triệu chứng quá liều có thể xuất hiện do sự nhạy cảm ở mỗi bệnh nhân.

Đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có nguy cơ cao:



- Người trên 60 tuổi.
- Người bị suy yếu hoặc bị bệnh mạn tính như: suy hô hấp mạn, suy thận mạn, suy chức năng gan hoặc suy chức năng tim.
- Trẻ em, đặc biệt là trẻ có hệ thống tim mạch không ổn định.

Các bệnh nhân có nguy cơ cao cần được sử dụng thuốc với liều thấp hơn (xem **Liều lượng và cách dùng**) và giám sát các triệu chứng sớm của sự bất thường các chức năng sinh lý.

Tương tự như trong trường hợp sử dụng các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương khác và/hoặc các thuốc giãn cơ, đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc cho người bị nhược cơ.

#### *Dùng nạp:*

Các trường hợp giảm hiệu quả midazolam đã được quan sát thấy sau khi sử dụng thuốc trong thời gian dài cho các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường.

#### *Chứng nghiện thuốc:*

Chứng nghiện thuốc đối với midazolam có thể xuất hiện sau khi sử dụng trong thời gian dài cho các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường. Nguy cơ nghiện thuốc tăng lên khi tăng liều và tăng thời gian sử dụng và cũng tăng ở các bệnh nhân có tiền sử lạm dụng cồn hoặc thuốc (xem **Tác dụng không mong muốn**).

#### *Các triệu chứng cai thuốc:*

Chứng nghiện thuốc có thể xuất hiện khi sử dụng midazolam trong thời gian dài cho các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường. Do đó, ngừng thuốc đột ngột làm tăng nguy cơ phát triển các triệu chứng cai thuốc như: đau đầu, nhức cơ, sợ hãi, căng thẳng, lo âu, cầu kính, mất ngủ định kỳ, thay đổi tính tình, ảo giác, co giật. Trong trường hợp ngừng thuốc theo kế hoạch, cần giảm liều từ từ.

#### *Chứng quên:*

Midazolam gây chứng quên với thời gian tùy thuộc liều dùng (thông thường là trong thời gian trước hoặc sau khi phẫu thuật hay tiến hành chẩn đoán). Chứng quên kéo dài có thể là một vấn đề trong trường hợp các bệnh nhân được xuất viện sau khi chẩn đoán hay phẫu thuật. Sau khi sử dụng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hay về phòng điều trị khi có người khác đi kèm.

#### *Các phản ứng nghịch lý:*

Các phản ứng nghịch lý đã được ghi nhận như lo âu, vận động không cố ý (bao gồm chứng giật rung, co giật và rung cơ), hoạt động quá mức, có phản ứng chống đối, điên cuồng, hung hăng, thích tấn công. Các phản ứng này có thể xuất hiện sau khi sử dụng liều cao midazolam hoặc sau khi tiêm nhanh. Phần lớn các phản ứng này được ghi nhận ở trẻ em và người già.

#### *Làm chậm quá trình thải trừ midazolam:*

Sự thải trừ midazolam thay đổi ở các bệnh nhân sử dụng các chất ức chế hay tăng cường tác dụng của CYP3A4, khi đó cần điều chỉnh liều midazolam (xem **Tương tác thuốc**).

Quá trình thải trừ midazolam bị chậm lại ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan, cung lượng tim thấp và ở trẻ sơ sinh (xem mục **Dược động học**).

#### *Trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh:*

Do tăng nguy cơ ngừng thở, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc để an thần cho trẻ đẻ non và trẻ sơ sinh. Các bệnh nhân này cần được giám sát chức năng hô hấp và nồng độ oxy bão hòa trong máu.

Không được sử dụng midazolam cho trẻ sơ sinh bằng cách tiêm nhanh.

Vì chức năng của các cơ quan trong cơ thể trẻ sơ sinh còn non và yếu, chúng cũng dễ bị suy giảm chức năng hô hấp sâu hoặc rối loạn hô hấp kéo dài do midazolam. Rối loạn huyết động lực đã được ghi nhận ở trẻ em có hệ tim mạch không ổn định. Tiêm tĩnh mạch nhanh midazolam ở các bệnh nhân này không được đề nghị.

*Trẻ em dưới 6 tháng:*

Trong các trường hợp này midazolam chỉ được sử dụng cho các bệnh nhân cần chăm sóc tăng cường. Các bệnh nhân này rất dễ bị tắc nghẽn đường thở và thở quá chậm, do đó để đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn, yêu cầu chia thuốc thành những liều nhỏ, thêm vào đó, cần giám sát hô hấp và nồng độ oxy bão hòa trong máu.

*Sử dụng đồng thời với rượu/các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương:*

Tránh sử dụng đồng thời với rượu và (hoặc) các chất gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương vì có khả năng làm tăng tác dụng của midazolam: có thể gây an thần sâu hoặc suy giảm hô hấp nghiêm trọng.

*Người có tiền sử nghiện rượu hoặc nghiện thuốc:*

Tương tự như các benzodiazepin khác, tránh sử dụng midazolam cho các bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc nghiện thuốc. D1

*Tiêu chuẩn xuất viện:*

Sau khi sử dụng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hay về phòng điều trị khi có chỉ định của bác sỹ. Yêu cầu phải có người đi kèm bệnh nhân.

Thuốc này chứa 0,137 mmol/ml (3,15 mg/ml) natri. Như vậy mỗi 1 ml dung dịch thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), do vậy được xem là "không chứa natri".

**Phụ nữ có thai và cho con bú**

Không có đầy đủ dữ liệu về độ an toàn của việc sử dụng midazolam trong thời gian mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng sinh quái thai nào, tuy nhiên các tác dụng độc hại của midazolam trên bào thai đã được quan sát thấy, tương tự như các trường hợp sử dụng các benzodiazepin khác. Không có tài liệu về ảnh hưởng của midazolam trên 6 tháng đầu của thai kỳ.

Đã quan sát thấy liều cao midazolam được sử dụng vào 3 tháng cuối của thai kỳ, trong quá trình sinh đẻ hay trong khi mổ đẻ gây ra các tác dụng không mong muốn cho người mẹ và thai nhi (khó thở, nhịp tim thai không bình thường, giảm huyết áp động mạch, phân xạ bú kém, giảm thân nhiệt, ngừng hô hấp ở trẻ sơ sinh).

Bên cạnh đó, trẻ được sinh ra từ người mẹ thường xuyên sử dụng các benzodiazepin trong giai đoạn cuối của thai kỳ có thể bộc lộ chứng nghiện thuốc, cũng có nguy cơ mắc chứng cai thuốc trong giai đoạn sau đẻ.

Midazolam có thể được sử dụng trong thời gian mang thai chỉ khi thật sự cần thiết. Việc sử dụng trong khi mổ đẻ không được đề nghị.

Ảnh hưởng của midazolam trên trẻ mới sinh cần được tính đến nếu thuốc được sử dụng cho phụ nữ mang thai ngay trước khi đẻ.

Midazolam bài tiết vào sữa mẹ với một lượng nhỏ. Người mẹ cần được khuyên tránh cho con bú trong 24 tiếng sau khi sử dụng midazolam.

#### **Ảnh hưởng lên lái xe và vận hành máy móc**

Buồn ngủ, quên, giảm tập trung và giảm chức năng cơ có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Trước khi sử dụng midazolam, bệnh nhân cần được khuyến khích không lái xe và vận hành máy móc cho đến khi các chức năng được hồi phục hoàn toàn. Bác sĩ cần quyết định khi nào bệnh nhân được lái xe hay vận hành máy móc. Bệnh nhân được yêu cầu có người đi kèm khi trở về nhà.

#### **Điều kiện bảo quản**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Không làm đông lạnh thuốc. Tránh ánh sáng. Để xa tầm tay trẻ em.

#### **Tương tác thuốc**

##### **Tương tác về dược động học:**

Midazolam được chuyển hóa gần như theo con đường duy nhất thông qua isoenzym CYP3A4 của cytochrom P450 (CYP450). Các chất ức chế và kích thích CYP3A4, cũng như các chất có hoạt tính khác (xem dưới đây), có thể lần lượt gây tăng hoặc giảm nồng độ midazolam trong huyết tương, kết quả là ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc – do đó cần điều chỉnh liều dùng của midazolam. Các tương tác về dược lực học với các chất ức chế hoặc kích thích CYP3A4 mạnh hơn khi midazolam được sử dụng theo đường uống so với khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, chủ yếu do CYP3A4 có thể cũng được tìm thấy trong đường tiêu hóa trên.

Do đó cả độ thanh thải và sinh khả dụng đều biến đổi sau khi sử dụng theo đường uống, trong khi chỉ có độ thanh thải biến đổi sau khi sử dụng theo đường tiêm. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn midazolam, hiệu quả tối đa sẽ yếu hơn do sự ức chế CYP3A4, nhưng ngược lại thời gian tác dụng sẽ bị kéo dài. Tuy nhiên sau khi sử dụng midazolam trong thời gian dài, mức độ và thời gian tác dụng sẽ tăng lên trong trường hợp ức chế CYP3A4.

Không có các nghiên cứu thích hợp được tiến hành trên ảnh hưởng của sự điều biến CYP3A4 lên dược lực học của midazolam sau khi tiêm bắp. Một căn cứ khác lại chứng minh rằng sự điều biến CYP3A4 gây ra những khác nhau không đáng kể về dược lực học của midazolam sau khi sử dụng midazolam theo đường tiêm bắp so với dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Do đó yêu cầu đặc biệt thận trọng và giám sát chặt chẽ tác dụng lâm sàng cùng các chức năng sống của cơ thể trong khi sử dụng midazolam, lưu ý rằng việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 và midazolam có thể gây ra tác dụng mạnh hơn và kéo dài hơn. Ngoài ra, sử dụng liều cao hay sử dụng trong thời gian dài midazolam theo đường tiêm truyền ở các bệnh nhân dùng các chất có khả năng ức chế CYP3A4, như bệnh nhân trong giai đoạn chăm sóc tăng cường, có thể gây ngủ kéo dài, chậm bình phục, suy giảm hô hấp và do đó cần thiết phải điều chỉnh liều dùng.

Theo các tài liệu đã nêu, cần dự tính rằng phải mất vài ngày để thuốc đạt hiệu quả tối đa và vài ngày để triệt tiêu tác dụng của nó. Có một trạng thái đối lập trong trường hợp điều trị trong vài ngày với một chất có tính kích thích tác dụng ngắn có khả năng gây ra các tương tác thuốc thấp hơn.

Tuy nhiên sự kích thích đáng kể không thể được loại trừ sau khi sử dụng ngắn hạn một chất có kích thích mạnh.



Không rõ midazolam có làm thay đổi dược động học của các thuốc khác hay không.

#### ***Các thuốc ức chế CYP3A4***

##### Các thuốc kháng nấm (họ azol):

- Ketoconazol làm tăng 5 lần nồng độ midazolam trong huyết tương khi sử dụng theo đường tĩnh mạch trong khi thời gian bán thải của nó kéo dài xấp xỉ 3 lần.

Nếu sử dụng midazolam theo đường tiêm đồng thời với ketoconazol, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, midazolam phải được sử dụng cho người cần chăm sóc tăng cường hoặc những người được hỗ trợ tương tự, ở nơi có khả năng giám sát bệnh nhân và có điều kiện phù hợp để giải quyết các trường hợp suy giảm hô hấp và (hoặc) tác dụng an thần quá mạnh, kéo dài. Liều hỗn hợp và việc điều chỉnh liều cần được cân nhắc, đặc biệt nếu sử dụng nhiều hơn một liều đơn midazolam theo đường tiêm tĩnh mạch. Yêu cầu này có thể được áp dụng trong trường hợp tiêm tĩnh mạch midazolam cùng với các thuốc kháng nấm azol khác, thậm chí trong trường hợp cùng với các thuốc khác có hoạt tính an thần kém hơn đã được ghi nhận.

- Voriconazol làm tăng 3 lần nồng độ midazolam trong huyết tương khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, trong khi thời gian bán thải kéo dài gần 3 lần.

- Fluconazol và itraconazol làm tăng 2-3 lần nồng độ midazolam khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, điều này liên quan đến việc kéo dài thời gian bán thải cuối cùng lần lượt là 2,4 lần đối với itraconazol và 1,5 lần đối với fluconazol.

- Posaconazol gây tăng xấp xỉ 2 lần nồng độ midazolam trong huyết tương khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch.

- Cần lưu ý rằng sau khi uống midazolam và ketoconazol, itraconazol, voriconazol, nồng độ midazolam trong huyết tương tăng đáng kể so với những sản phẩm trên.

Midazolam ở dạng thuốc tiêm không được chỉ định để uống. D

##### Các kháng sinh họ macrolid:

- Erythromycin làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương xấp xỉ 1,6-2 lần sau khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch, điều này liên quan đến việc kéo dài thời gian bán thải của midazolam lên 1,5-1,8 lần.

- Clarithromycin gây tăng nồng độ midazolam trong huyết tương lên trên 2,5 lần, điều này liên quan đến việc kéo dài thời gian bán thải của midazolam lên 1,5-2 lần.

- Thông tin thêm về midazolam đường uống

Roxithromycin: không có thông tin về dùng đồng thời roxithromycin và midazolam tiêm tĩnh mạch, tuy nhiên ảnh hưởng gây tăng 30% lên thời gian bán thải của viên nén midazolam uống chỉ ra rằng ảnh hưởng của roxithromycin lên midazolam tiêm tĩnh mạch có thể là nhỏ.

##### Các thuốc ức chế HIV protease:

Saquinavir và các chất ức chế HIV protease khác: sử dụng đồng thời với các chất có khả năng ức chế protease có thể dẫn tới tăng đáng kể nồng độ midazolam. Sau khi sử dụng midazolam theo đường tiêm tĩnh mạch với ritonavir phối hợp cùng lopinavir, nồng độ midazolam trong huyết tương tăng lên 5,4 lần, điều này liên quan đến sự kéo dài tương tự thời gian bán thải của thuốc. Trường hợp sử dụng midazolam theo đường tiêm và các chất ức chế HIV protease, việc kiểm soát bệnh nhân cần được tiến hành tương tự như đã mô tả ở trên đối với các thuốc kháng nấm azol, ketoconazol.

Thông tin thêm về midazolam đường uống:

Dựa trên dữ liệu của các thuốc ức chế CYP3A4 khác, nồng độ midazolam huyết tương có lẽ cao hơn đáng kể khi midazolam dùng đường uống. Do đó, không dùng đồng thời midazolam với các thuốc ức chế protease.

**Các thuốc chẹn kênh calci:**

- Diltiazem: liều đơn diltiazem làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch khoảng 25%, và kéo dài thời gian bán thải lên 43%.

Thông tin thêm về midazolam đường uống:

Verapamil / diltiazem làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đường uống lên 3 và 4 lần tương ứng.

Thời gian bán thải của midazolam cũng tăng 41% và 49% tương ứng.

**Các thuốc khác:**

- Atorvastatin làm tăng nồng độ midazolam trong huyết tương khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch lên 1,4 lần so với nhóm đối chiếu.

Thông tin thêm về midazolam đường uống:

Nefazodon làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đường uống lên 4,6 lần và tăng thời gian bán thải của thuốc lên 1,6 lần.

Aprepitant làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đường uống (phụ thuộc liều) lên 3,3 lần sau khi uống liều 80 mg/ngày, điều này liên quan đến việc tăng thời gian bán thải lên 2 lần.

**Các thuốc kích thích CYP3A4:**

- Rifampicin sử dụng liều đơn 600mg mỗi ngày sau 7 ngày làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương khi sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch xấp xỉ 60%. Thời gian bán thải cuối cùng giảm khoảng 50-60%.

Thông tin thêm về midazolam đường uống:

Rifampicin làm giảm nồng độ huyết tương của midazolam đường uống lên 96% ở người khỏe mạnh và tác dụng lên tâm thần vận động hầu như không có.

Carbamazepin / phenytoin: liều nhắc lại carbamazepin hay phenytoin làm giảm nồng độ huyết tương của midazolam đường uống lên tới 90% và giảm thời gian bán thải đi 60%.

Efavirenz: tăng 5 lần tỷ lệ chất chuyển hóa qua CYP3A4  $\alpha$ -hydroxy-midazolam so với midazolam đã khẳng định tác dụng kích thích CYP3A4 của thuốc này.

**Cây cỏ và thức ăn:**

Các chế phẩm có chứa chất chiết cây St John's (*Hypericum perforatum*) làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương xấp xỉ 20-40%, điều này liên quan đến việc rút ngắn thời gian bán thải khoảng 15-17%. Tác dụng kích thích CYP3A4 khác nhau tùy theo loại chất chiết.

**Tương tác về dược lực học:**

Khi sử dụng đồng thời midazolam với các thuốc an thần/thuốc ngủ và các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương khác, bao gồm cả rượu, có khả năng bị an thần nặng và suy giảm hô hấp.

Các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương bao gồm các thuốc chứa opiat (khi sử dụng làm thuốc giảm đau, giảm ho hay trong phép điều trị thay thế), các thuốc chữa bệnh