



# Rx Midazolam B. Braun 5 mg/ml

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

## 1. TÊN THUỐC

Midazolam B. Braun 5 mg/ml

## 2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1 ml dung dịch chứa:

Thành phần hoạt chất:

Midazolam 5 mg

(tương đương với Midazolam hydroclorid 5,560 mg)

Thành phần tá dược:

Natri clorid

Hydrochloric acid 10% (m/v)

Nước cất pha tiêm

## 3. DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm, truyền tĩnh mạch

Dung dịch nước trong suốt, không màu

pH: 2,9 - 3,7

## 4. CÁC THÔNG TIN LÂM SÀNG CỤ THỂ

### 4.1 Chỉ định

Midazolam B. Braun là thuốc an thần tác dụng ngắn được chỉ định:

Ở người lớn:

• **An thần tĩnh** trước và trong khi thực hiện thủ thuật chẩn đoán hoặc phẫu thuật kèm hoặc không kèm gây tê cục bộ

• **Gây mê**

– Tiền mê

– Khởi mê

– Là thành phần an thần trong gây mê kết hợp

• **An thần trong đơn vị chăm sóc tích cực (ICU)**

Ở trẻ em:

• **An thần tĩnh** trước và trong khi thực hiện thủ thuật chẩn đoán hoặc phẫu thuật kèm hoặc không kèm gây tê cục bộ

• **Gây mê**

– Tiền mê

• **An thần trong đơn vị chăm sóc tích cực (ICU)**

## 4.2 Liều dùng, cách dùng

Midazolam là thuốc an thần mạnh, đòi hỏi phải chuẩn liều chính xác và tiêm chậm. Liều cần thăm dò chính xác để đạt được mức an thần an toàn mong muốn, tùy theo nhu cầu lâm sàng, tình trạng sức khỏe, độ tuổi và các thuốc dùng kèm. Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính và bệnh nhi, cần thận trọng khi xác định liều lượng và tính đến các yếu tố nguy cơ liên quan đến từng bệnh nhân.

Liều chuẩn được nêu trong bảng dưới đây:

**Bảng 1: Liều chuẩn**

Chỉ định	Người lớn < 60 tuổi	Người lớn ≥ 60 tuổi/ suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính	Trẻ em
An thần tỉnh	<b>Đường tĩnh mạch</b> Liều ban đầu: 2-2,5 mg Liều hiệu chỉnh: 1 mg Tổng liều: 3,5-7,5 mg	<b>Đường tĩnh mạch</b> Liều ban đầu: 0,5-1 mg Liều hiệu chỉnh: 0,5-1 mg Tổng liều: < 3,5 mg	<b>Đường tĩnh mạch cho bệnh nhân từ 6 tháng - 5 tuổi</b> Liều ban đầu: 0,05-0,1 mg/kg Tổng liều: < 6 mg <b>Đường tĩnh mạch cho bệnh nhân từ 6-12 tuổi</b> Liều ban đầu: 0,025-0,05 mg/kg Tổng liều: < 10 mg <b>Đường trực tràng cho bệnh nhân &gt; 6 tháng tuổi</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>Tiêm bắp ở bệnh nhân từ 1-15 tuổi</b> 0,05-0,15 mg/kg
Tiền mê	<b>Đường tĩnh mạch</b> Lặp lại 1-2 mg <b>Tiêm bắp</b> 0,07-0,1 mg/kg	<b>Đường tĩnh mạch</b> Liều ban đầu: 0,5 mg Tăng liều chậm nếu cần <b>Tiêm bắp</b> 0,025-0,05 mg/kg	<b>Đường trực tràng cho bệnh nhân &gt; 6 tháng tuổi</b> 0,3-0,5 mg/kg <b>Tiêm bắp ở bệnh nhân từ 1-15 tuổi</b> 0,08-0,2 mg/kg
Khởi mê	<b>Đường tĩnh mạch</b> 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg khi không tiền mê)	<b>Đường tĩnh mạch</b> 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg khi không tiền mê)	
Thành phần an thần trong gây mê kết hợp	<b>Đường tĩnh mạch</b> Liều gián đoạn 0,03-0,1 mg/kg hoặc tiêm truyền liên tục 0,03-0,1 mg/kg/giờ	<b>Đường tĩnh mạch</b> Liều thấp hơn khuyến cáo đối với người lớn < 60 tuổi	
An thần trong ICU	<b>Đường tĩnh mạch</b> 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		<b>Đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh ≤ 32 tuần tuổi thai</b> 0,03 mg/kg/giờ

PHÂN PHỐI

Chỉ định	Người lớn < 60 tuổi	Người lớn ≥ 60 tuổi/ suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính	Trẻ em
			<b>Đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh &gt; 32 tuần tuổi và trẻ sơ sinh đến 6 tháng tuổi</b> 0,06 mg/kg/giờ <b>Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân &gt; 6 tháng tuổi</b> Liều nạp: 0,05-0,2 mg/kg Liều duy trì: 0,06-0,12 mg/kg/giờ

### **LIỀU AN THẦN TỈNH**

Midazolam được tiêm tĩnh mạch để an thần trước khi chẩn đoán hoặc can thiệp phẫu thuật.

Liều dùng phải tùy theo từng bệnh nhân và được chuẩn liều; không nên cho dùng thuốc bằng cách tiêm nhanh hay tiêm bolus một lần.

Liều khởi phát an thần có thể khác nhau giữa các bệnh nhân tùy vào tình trạng thể chất của bệnh nhân và cách dùng (ví dụ như tốc độ dùng thuốc, lượng liều dùng). Nếu cần, có thể tiêm thêm midazolam tùy theo nhu cầu của từng cá nhân.

Sau khi tiêm, thuốc sẽ có tác dụng sau khoảng 2 phút. Thuốc đạt đến mức tác dụng tối đa sau khoảng 5 đến 10 phút.

#### **Người lớn**

Cần tiến hành tiêm chậm midazolam theo đường tĩnh mạch ở tốc độ khoảng 1 mg trong 30 giây.

Ở người lớn dưới 60 tuổi, liều ban đầu là từ 2 đến 2,5 mg dùng vào 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu thủ thuật. Có thể cho bệnh nhân dùng thêm các liều 1 mg sau đó nếu cần.

Tổng liều trung bình nằm trong khoảng từ 3,5 đến 7,5 mg. Nhưng tổng liều thường không vượt quá 5 mg.

Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính, liều khởi đầu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1 mg trong 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu thủ thuật. Có thể cho bệnh nhân dùng thêm các liều từ 0,5 đến 1 mg sau đó nếu cần. Vì ở các bệnh nhân này có thể đạt mức tác dụng đỉnh chậm hơn, cần hiệu chỉnh liều midazolam bổ sung thật chậm và cẩn thận. Thường không cần sử dụng tổng liều lớn hơn 3,5 mg.

#### **Bệnh nhi**

Đùng đường tĩnh mạch: Cần hiệu chỉnh liều midazolam thật chậm cho đến khi đạt tác dụng lâm sàng mong muốn. Liều khởi đầu của midazolam phải tiêm chậm trong 2 đến 3 phút. Phải chờ thêm 2 đến 5 phút để đánh giá đầy đủ tác dụng an thần của Midazolam, trước khi bắt đầu thủ thuật hoặc lặp lại liều dùng. Nếu cần an thần thêm, phải chuẩn liều với mức tăng nhỏ cho đến khi đạt mức an thần phù hợp. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 5 tuổi có thể cần liều cao hơn đáng kể (mg/kg) so với trẻ lớn hơn và thanh thiếu niên.

- Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi: Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tác động hô hấp và giảm thông khí. Vì vậy, không nên sử dụng an thần tĩnh ở trẻ dưới 6 tháng tuổi.
- Bệnh nhi từ 6 tháng đến 5 tuổi: Liều khởi đầu từ 0,05 đến 0,1 mg/kg. Có thể cần dùng tổng liều đến 0,6 mg/kg để đạt được kết quả mong muốn, nhưng tổng liều không được vượt quá 6 mg. An thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí có thể liên quan đến việc dùng liều cao hơn.

- Bệnh nhi từ 6 đến 12 tuổi: Liều ban đầu từ 0,025 đến 0,05 mg/kg. Có thể cần dùng tổng liều từ 0,4 mg/kg đến tối đa 10 mg. An thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí có thể liên quan đến việc dùng liều cao hơn.

- Bệnh nhi từ 12 đến 16 tuổi: cần dùng liều như người lớn.

Dùng đường trực tràng: Tổng liều midazolam thường nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,5 mg/kg. Dung dịch được dùng qua đường trực tràng được bơm vào bằng một ống nhựa cố định vào đầu ống tiêm. Nếu thể tích thuốc quá nhỏ, có thể thêm nước để đạt thể tích 10 ml. Cần dùng tổng liều một lần và tránh cho dùng thuốc nhiều lần qua đường trực tràng. Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ dưới 6 tháng tuổi vì dữ liệu hiện có ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.

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

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

## **TIỀN MÊ**

Tiền mê bằng midazolam được thực hiện ngay trước thủ thuật giúp bệnh nhân an thần (gây buồn ngủ hoặc ngủ và giảm lo âu), giãn cơ và quên thuận chiều.

Có thể dùng midazolam kết hợp với thuốc kháng cholinergic.

Đối với chỉ định này, cần dùng midazolam qua đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp sâu vào khối cơ lớn từ 20 đến 60 phút trước khi khởi mê hoặc tốt hơn là qua đường trực tràng ở trẻ em (xem bên dưới).

Bắt buộc phải theo dõi kỹ bệnh nhân sau khi cho dùng tiền mê vì độ nhạy cảm thay đổi giữa các bệnh nhân và các triệu chứng quá liều có thể xảy ra.

### ***Người lớn***

Đối với mục đích an thần và giảm trí nhớ trước khi phẫu thuật, liều khuyến cáo cho bệnh nhân người lớn có tình trạng sức khỏe được xếp loại độ I và II theo Hội Gây Mê Hoa Kỳ (ASA) và người lớn dưới 60 tuổi là 1-2 mg lặp lại theo đường tĩnh mạch nếu cần hoặc 0,07 đến 0,1 mg/kg tiêm bắp.

Phải giảm liều và điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân khi midazolam được cho dùng ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính. Liều dùng theo đường tĩnh mạch khuyến cáo là 0,5 mg và cần chuẩn liều tăng chậm nếu cần. Liều tiêm bắp khuyến cáo là 0,025 đến 0,05 mg/kg và liều thông thường là 2 đến 3 mg. Trong trường hợp phối hợp thuốc gây mê đồng thời, cần giảm liều midazolam.

### ***Bệnh nhi***

#### ***Trẻ sơ sinh và trẻ đến 6 tháng tuổi***

Không nên dùng thuốc cho trẻ dưới 6 tháng tuổi do chưa có đầy đủ dữ liệu trên nhóm đối tượng này.

#### ***Trẻ trên 6 tháng tuổi***

Dùng đường trực tràng: Nên bơm toàn bộ dung dịch midazolam, thường trong khoảng từ 0,3 đến 0,5 mg/kg trong 15 đến 30 phút trước khi khởi mê.

Dung dịch được bơm bằng ống nhựa cố định vào đầu ống tiêm. Nếu thể tích thuốc sử dụng quá nhỏ, có thể thêm nước tới tổng dung tích tối đa là 10 ml.

Tiêm bắp: Do tiêm bắp gây đau, chỉ sử dụng đường tiêm truyền này trong các trường hợp ngoại lệ. Nên dùng đường trực tràng. Liều từ 0,08 đến 0,2 mg/kg midazolam tiêm bắp được chứng minh là có hiệu quả và an toàn.

Ở bệnh nhi từ 1 đến 15 tuổi, phải dùng liều có tỷ lệ cao hơn dựa trên cân nặng cơ thể so với người lớn.

IES  
ĐƠN  
N T  
PH  
:01

Ở bệnh nhi có cân nặng cơ thể dưới 15 kg, không nên dùng dung dịch midazolam có nồng độ trên 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn cần được pha loãng thành 1 mg/ml.

## **KHỞI MÊ**

### ***Người lớn***

Nếu dùng midazolam để khởi mê trước khi dùng các thuốc gây mê khác thì phản ứng của từng bệnh nhân sẽ khác nhau. Cần hiệu chỉnh liều dùng đến để đạt được hiệu quả mong muốn theo độ tuổi và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Khi dùng midazolam trước hoặc kết hợp với các thuốc khởi mê đường tĩnh mạch hay đường hít khác, đôi khi liều ban đầu của mỗi thuốc cần được giảm đáng kể xuống mức bằng 25% liều ban đầu thông thường của thuốc riêng lẻ.

Mức gây mê mong muốn đạt được bằng cách hiệu chỉnh liều theo từng bước. Cần tiến hành tăng chậm liều khởi mê midazolam theo đường tĩnh mạch. Mỗi lần tăng liều không quá 5 mg và tiêm trong 20 đến 30 giây; các lần tăng liên tiếp cách nhau 2 phút.

- Ở người lớn dưới 60 tuổi đã sử dụng thuốc tiền mê, thường liều tiêm tĩnh mạch từ 0,15 đến 0,2 mg/kg là đủ.
- Ở người lớn dưới 60 tuổi không được tiến hành tiền mê, có thể dùng liều cao hơn (0,3 đến 0,35 mg/kg qua đường tĩnh mạch). Nếu cần hoàn tất khởi mê, có thể tăng khoảng 25% liều ban đầu của bệnh nhân. Ngoài ra, có thể hoàn tất khởi mê bằng thuốc gây mê theo đường hô hấp. Trong trường hợp kháng thuốc, có thể dùng tổng liều đến 0,6 mg/kg để khởi mê, nhưng liều lớn hơn có thể kéo dài thời gian phục hồi.
- Ở người lớn trên 60 tuổi đã sử dụng thuốc tiền mê, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính, liều dùng cần được giảm đáng kể, ví dụ giảm xuống 0,05 đến 0,15 mg/kg qua đường tĩnh mạch trong 20 đến 30 giây và thời gian để thuốc có tác dụng là sau 2 phút.
- Người lớn trên 60 tuổi không được tiền mê thường cần liều midazolam cao hơn để khởi mê; khuyến cáo dùng liều ban đầu từ 0,15 đến 0,3 mg/kg. Bệnh nhân không được tiền mê mắc bệnh toàn thân nặng hoặc tình trạng suy nhược khác thường liều midazolam thấp hơn để khởi mê. Thường liều ban đầu từ 0,15 đến 0,25 mg/kg là đủ.

## **AN THẦN TRONG GÂY MÊ KẾT HỢP**

### ***Người lớn***

Có thể dùng midazolam làm thành phần an thần trong gây mê kết hợp theo các liều tĩnh mạch nhỏ gián đoạn bổ sung (từ 0,03 đến 0,1 mg/kg) hoặc truyền tĩnh mạch liên tục midazolam (từ 0,03 đến 0,1 mg/kg/giờ), thường là kết hợp với thuốc giảm đau. Liều dùng và khoảng thời gian giữa các liều khác nhau tùy theo phản ứng riêng của bệnh nhân.

Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính, cần giảm liều duy trì.

## **AN THẦN TRONG ICU**

Mức an thần mong muốn đạt được bằng cách chuẩn liều midazolam theo từng bước, sau đó truyền liên tục hoặc tiêm liều nạp gián đoạn theo nhu cầu lâm sàng, tình trạng thể chất, độ tuổi và thuốc dùng đồng thời (xem mục 4.5).

### ***Người lớn***

Liều nạp qua đường tĩnh mạch: Cần tiến hành tăng chậm liều từ 0,03 đến 0,3 mg/kg. Mỗi lần tăng liều từ 1 đến 2,5 mg và tiêm trong 20 đến 30 giây; các lần tăng liên tiếp cách nhau 2 phút.

Ở bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, co mạch hoặc hạ thân nhiệt, cần giảm hoặc bỏ qua liều nạp.

Khi cho dùng midazolam cùng với thuốc giảm đau mạnh, thuốc giảm đau cần được cho dùng trước để có thể điều chỉnh tác dụng an thần của midazolam an toàn ngoài bất kỳ tác dụng an thần nào của thuốc giảm đau.

**Liều duy trì qua đường tĩnh mạch:** Liều có thể nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,2 mg/kg/giờ.

Ở bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, co mạch hoặc hạ thân nhiệt, cần giảm liều duy trì. Cần đánh giá mức an thần thường xuyên.

Với an thần kéo dài, mức dung nạp có thể xảy ra và phải tăng liều.

#### **Trẻ em trên 6 tháng tuổi**

Ở bệnh nhi phải đặt ống nội khí quản và thở máy, cần cho dùng chậm liều nạp từ 0,05 đến 0,2 mg/kg qua đường tĩnh mạch trong ít nhất 2 đến 3 phút để đạt tác dụng lâm sàng mong muốn. Không nên dùng midazolam dưới dạng liều tĩnh mạch nhanh.

Sau liều nạp, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục từ 0,06 đến 0,12 mg/kg/giờ (1 đến 2 microgram/kg/phút). Có thể tăng hoặc giảm tốc độ tiêm truyền (thường ở mức 25% tốc độ tiêm truyền ban đầu hay sau đó) nếu cần, hoặc có thể cho dùng liều midazolam tĩnh mạch bổ sung để tăng hoặc duy trì tác dụng mong muốn.

Khi bắt đầu tiêm truyền midazolam cho bệnh nhân bị suy giảm huyết động, liều nạp thông thường cần được hiệu chỉnh với mức tăng nhỏ và theo dõi bệnh nhân về tình trạng bất ổn huyết động, ví dụ như hạ huyết áp. Các bệnh nhân này cũng dễ chịu tác dụng ức chế hô hấp của midazolam và phải được theo dõi chặt chẽ nhịp thở và mức bão hòa oxy.

#### **Trẻ sơ sinh và trẻ đến 6 tháng tuổi**

Cần sử dụng midazolam dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, bắt đầu ở mức 0,03 mg/kg/giờ (0,5 microgram/kg/phút) ở trẻ sơ sinh có tuổi thai  $\leq 32$  tuần thai hoặc 0,06 mg/kg/giờ (1 microgram/kg/phút) ở trẻ sơ sinh có tuổi thai  $> 32$  tuần thai và trẻ em đến 6 tháng tuổi.

Khuyến cáo không nên dùng liều nạp tĩnh mạch cho trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ em đến 6 tháng tuổi; thay vào đó, có thể tiêm truyền nhanh hơn trong vài giờ đầu tiên để đạt nồng độ điều trị.

Cần đánh giá lại tốc độ tiêm truyền thường xuyên và cẩn thận, đặc biệt là sau 24 giờ đầu tiên để sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả, đồng thời giám khả năng tích tụ thuốc.

Phải theo dõi chặt chẽ nhịp thở và mức bão hòa oxy.

Ở trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ em có cân nặng dưới 15 kg, không nên dùng dung dịch midazolam có nồng độ trên 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn cần được pha loãng thành 1 mg/ml.

#### **Sử dụng ở nhóm bệnh nhân đặc biệt**

##### ***Bệnh nhân suy thận***

Ở bệnh nhân suy thận nặng, có thể dùng midazolam cùng với thuốc an thần mạnh hơn và kéo dài hơn, có thể bao gồm cả ức chế hô hấp và tim mạch liên quan về mặt lâm sàng. Do đó, cần chia liều midazolam cẩn thận ở nhóm bệnh nhân này và chuẩn liều để đạt mức hiệu quả mong muốn (xem mục 4.4).

##### ***Bệnh nhân suy gan***

Suy gan làm giảm độ thanh thải của midazolam dùng đường tĩnh mạch, đi kèm với việc tăng thời gian bán thải cuối cùng sau đó. Do đó, tác dụng lâm sàng có thể mạnh hơn và kéo dài hơn. Có thể giảm liều midazolam yêu cầu và cần theo dõi đầy đủ các dấu hiệu sinh tồn (xem mục 4.4).

### **4.3 Chống chỉ định**

- Bệnh nhân quá mẫn với midazolam, benzodiazepine hoặc bất cứ thành phần nào của tá dược.
- An thần tĩnh ở bệnh nhân suy hô hấp nặng hoặc ức chế hô hấp cấp tính.

#### 4.4 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Midazolam chỉ được dùng bởi các bác sĩ giàu kinh nghiệm tại cơ sở được trang bị đầy đủ cho việc theo dõi và hỗ trợ chức năng hô hấp và tim mạch và bởi những người được đào tạo chuyên biệt về việc nhận dạng và kiểm soát các biến cố bất lợi dự kiến, bao gồm cả hồi sức tim mạch và hô hấp.

Các biến cố bất lợi nặng về hô hấp - tim mạch đã được báo cáo. Các biến cố này bao gồm ức chế hô hấp, ngưng thở, ngừng hô hấp và/hoặc ngừng tim. Các biến cố đe dọa tính mạng như vậy có nhiều khả năng xảy ra hơn khi tiêm thuốc quá nhanh hoặc cho dùng liều cao (xem mục 4.8).

Không nên dùng benzodiazepine làm biện pháp điều trị chính cho bệnh loạn thần.

Cần thận trọng đặc biệt đối với chỉ định an thần tĩnh ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp.

Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc đường hô hấp và giảm thông khí, do đó, cần chuẩn liều với mức tăng nhỏ để đạt hiệu quả lâm sàng và theo dõi nhịp thở và mức bão hòa oxy cẩn thận.

Khi sử dụng midazolam để tiền mê, bắt buộc phải theo dõi bệnh nhân đầy đủ sau khi sử dụng do mức độ nhạy cảm giữa các cá nhân có thể khác nhau và các triệu chứng quá liều có thể xảy ra.

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

- người lớn trên 60 tuổi
- bệnh nhân mắc bệnh mạn tính hoặc suy nhược, ví dụ:
  - bệnh nhân suy hô hấp mạn tính,
  - bệnh nhân suy thận mạn tính,
  - bệnh nhân suy giảm chức năng gan (benzodiazepine 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 bệnh nhi không ổn định tim mạch.

Các bệnh nhân có nguy cơ cao này đòi hỏi liều dùng thấp hơn (xem mục 4.2) và cần được theo dõi liên tục để xem có các dấu hiệu ban đầu về thay đổi chức năng sống hay không.

Tương tự như các hoạt chất có tác động ức chế hệ thần kinh trung ương và/hoặc giãn cơ, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng midazolam ở bệnh nhân bị nhược cơ.

#### *Mức dung nạp*

Giảm hiệu lực đã được báo cáo khi dùng midazolam làm thuốc an thần kéo dài trong đơn vị chăm sóc tích cực (ICU).

#### *Lệ thuộc thuốc*

Khi dùng midazolam để an thần kéo dài trong ICU, cần lưu ý nguy cơ lệ thuộc thuốc. Nguy cơ lệ thuộc thuốc tăng theo liều dùng và thời gian điều trị; mức lệ thuộc thuốc cũng lớn hơn ở bệnh nhân có tiền sử lạm dụng rượu và/hoặc thuốc (xem mục 4.8).

#### *Triệu chứng cai thuốc*

Khi điều trị kéo dài bằng midazolam trong ICU, mức lệ thuộc thuốc của cơ thể có thể xảy ra. Do đó, việc dùng điều trị đột ngột sẽ đi kèm các triệu chứng cai thuốc. Các triệu chứng sau đây có thể xảy ra: nhức đầu, tiêu chảy, đau cơ, cực kỳ hồi hộp, căng thẳng, bồn chồn, lú lẫn, cáu gắt, rối loạn giấc ngủ, thay đổi tâm trạng, ảo giác và co giật. Trong các trường hợp nghiêm trọng, các triệu chứng sau có thể xảy ra: giải thể nhân cách, tê và cảm giác như kiến bò ở tứ chi, tăng nhạy cảm với ánh sáng, tiếng ồn và tiếp xúc cơ thể.

Do nguy cơ xảy ra triệu chứng cai thuốc lớn hơn sau khi dùng điều trị đột ngột, nên giảm liều dần dần.



### *Chứng mất trí nhớ*

Chứng quên thuận chiều có thể xảy ra với các liệu điều trị (thường tác dụng này rất được mong đợi trong các tình huống như trước và trong thủ thuật phẫu thuật và chẩn đoán), thời gian xảy ra tình trạng này liên quan trực tiếp đến liều dùng với nguy cơ gia tăng ở liều cao hơn.

Chứng mất trí nhớ kéo dài có thể gây ra các vấn đề ở bệnh nhân ngoại trú, những người dự kiến xuất viện sau khi can thiệp.

Sau khi dùng midazolam đường tiêm, bệnh nhân chỉ được xuất viện hay phòng khám khi có người chăm sóc đi cùng.

### *Phản ứng ngược*

Phản ứng ngược như bồn chồn, kích động, cáu gắt, cử động ngoại ý (bao gồm co cứng/co giật và rung cơ), tăng động, hung hãn, ảo tưởng, tức giận, hiếu chiến, lo lắng, ác mộng, ảo giác, loạn tâm thần, hành vi không phù hợp và các tác dụng bất lợi khác về hành vi, phản kích bộc phát và tấn công, đã được báo cáo xảy ra với midazolam. Các phản ứng này có thể xảy ra với liều cao và/hoặc khi tiêm nhanh. Tỷ lệ mắc các phản ứng này được báo cáo là cao nhất ở trẻ em và người lớn tuổi. Nếu xảy ra các phản ứng này, cần xem xét dùng thuốc.

### *Ngưng thở khi ngủ*

Cần dùng midazolam đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ và cần theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

### *Thay đổi thái trừ midazolam*

Thái trừ midazolam có thể thay đổi ở các bệnh nhân dùng các hợp chất ức chế hay cảm ứng CYP3A4 và cần điều chỉnh liều dùng midazolam cho phù hợp (xem mục 4.5).

Khả năng thái trừ midazolam cũng có thể bị chậm ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan, cung lượng tim thấp và ở trẻ sơ sinh (xem mục 5.2).

### *Trẻ sinh non và trẻ sơ sinh*

Do nguy cơ ngưng thở tăng, cần đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc an thần cho trẻ sinh non và những bệnh nhân có tiền sử sinh non không đặt nội khí quản. Phải theo dõi chặt chẽ nhịp thở và mức bão hòa oxy. Cần tránh tiêm nhanh ở nhóm bệnh nhân sơ sinh. Trẻ sơ sinh có chức năng cơ quan suy giảm và/hoặc chưa trưởng thành cũng dễ bị ảnh hưởng bởi các tác dụng sâu và/hoặc kéo dài trên hô hấp của midazolam.

Các biến cố bất lợi liên quan đến huyết động đã được báo cáo ở bệnh nhi không ổn định về tim mạch; cần tránh tiêm tĩnh mạch nhanh ở nhóm bệnh nhân này.

### *Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi*

Ở nhóm bệnh nhân này, midazolam chỉ được chỉ định cho an thần tại ICU. Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn đường thở và giảm thông khí, vì vậy, phải hiệu chỉnh liều theo mức tăng nhỏ khi đạt hiệu quả lâm sàng và phải theo dõi chặt chẽ nhịp thở và mức bão hòa oxy (xem thêm mục 'Trẻ sinh non và trẻ sơ sinh' ở trên).

*Dùng đồng thời với rượu/chất ức chế hệ thần kinh trung ương*

Cần tránh dùng đồng thời midazolam với rượu/chất ức chế hệ thần kinh trung ương. Việc dùng đồng thời như vậy có thể làm tăng tác dụng lâm sàng của midazolam, có thể bao gồm cả an thần quá mức dẫn đến hôn mê hay tử vong hoặc suy giảm hô hấp có ý nghĩa trên lâm sàng (xem mục 4.5).

*Tiền sử nghiện rượu hoặc lạm dụng thuốc*

Như các benzodiazepine khác, cần tránh cho dùng midazolam ở bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc lạm dụng thuốc.

*Tiêu chí xuất viện*

Sau khi dùng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện hoặc phòng khám khi bác sĩ điều trị khuyến cáo và có người chăm sóc đi cùng. Khuyến cáo có người đi cùng bệnh nhân khi về nhà sau khi xuất viện.

Đề phòng/cảnh báo đặc biệt liên quan đến tá dược

*Midazolam B. Braun 5 mg/ml:*

Midazolam B. Braun 5 mg/ml có chứa 2,19 mg natri mỗi ống 1 ml, tương đương với 0,11% lượng tối đa hàng ngày do WHO khuyến nghị là 2 g natri cho người lớn.

**4.5 Tương tác, tương kỵ của thuốc**

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

Midazolam được chuyển hóa bởi các enzym cytochrome P450 3A4 (CYP3A4 và CYP3A5). Các chất ức chế và chất cảm ứng của CYP3A có khả năng làm tăng và giảm tương ứng nồng độ huyết tương và do đó ảnh hưởng đến tác dụng của midazolam, vì vậy đòi hỏi phải điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tương tác dược động học với chất ức chế hay chất cảm ứng CYP3A4 rõ ràng hơn ở midazolam dùng qua đường uống so với đường tĩnh mạch, đặc biệt là vì CYP3A4 cũng có mặt trong đường tiêu hóa trên. Điều này giải thích vì sao khi dùng đường uống cả độ thanh thải toàn thân và sinh khả dụng sẽ thay đổi; trong khi đó, ở đường tiêm, chỉ thay đổi về độ thanh thải toàn thân có tác dụng. Sau một liều midazolam qua đường tĩnh mạch, ảnh hưởng đối với tác dụng lâm sàng tối đa do ức chế CYP3A4 sẽ ở mức nhỏ, trong khi đó thời gian tác dụng có thể kéo dài. Tuy nhiên, sau khi dùng midazolam kéo dài, cả mức độ và thời gian tác dụng sẽ tăng khi ức chế CYP3A4.

Hiện không có nghiên cứu nào về điều chỉnh CYP3A4 đối với dược động học của midazolam sau khi dùng qua đường trực tràng và tiêm bắp. Dự kiến các tương tác này sẽ ít rõ rệt hơn ở đường trực tràng so với đường uống vì thuốc không đi qua đường tiêu hóa; trong khi đó, sau khi tiêm bắp, tác dụng của việc điều chỉnh CYP3A4 không thay đổi đáng kể so với những tác dụng được xác định với midazolam tiêm tĩnh mạch.

Do đó, khuyến cáo theo dõi tác dụng lâm sàng và các chỉ số sinh tồn trong khi sử dụng midazolam và cần tính đến việc tác dụng có thể rõ rệt và kéo dài hơn sau khi cho dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4, ngay cả sau khi dùng một liều. Cần chú ý rằng việc dùng liều cao hay tiêm truyền midazolam kéo dài ở bệnh nhân đang dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh có thể dẫn đến tác dụng gây ngủ kéo dài, phục hồi chậm và ức chế hô hấp, do đó đòi hỏi phải điều chỉnh liều dùng.

Cần nhớ rằng quá trình cảm ứng cần vài ngày để đạt tác dụng tối đa và vài ngày để phân rã. Trái ngược với việc điều trị trong vài ngày bằng chất cảm ứng, điều trị ngắn hạn hy vọng sẽ làm giảm tương tác với midazolam. Tuy nhiên, với chất cảm ứng mạnh, không loại trừ khả năng chất đó có thể gây cảm ứng tương đối kể cả khi dùng ngắn hạn.

Midazolam chưa được ghi nhận làm thay đổi dược động học của thuốc khác.

**Bảng 2: Tương tác giữa midazolam và các thuốc ức chế CYP3A**

Thuốc	Tương tác với midazolam qua đường tĩnh mạch <sup>a</sup>
<b>Thuốc trị nấm azole<sup>b</sup></b>	
Ketoconazole, voriconazole	Ketoconazole và voriconazole làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch lần lượt 5 và 3-4 lần; trong khi đó, thời gian bán thải cuối cùng tăng khoảng 3 lần. Nếu dùng đồng thời midazolam đường tiêm với các chất ức chế CYP3A mạnh này, cần thực hiện trong một ICU hoặc môi trường tương tự để đảm bảo theo dõi lâm sàng chặt chẽ và kiểm soát y khoa phù hợp trong trường hợp xảy ra ức chế hô hấp và/hoặc an thần kéo dài. Cần xem xét chia liều và điều chỉnh liều rải rác, đặc biệt khi cho dùng nhiều hơn một liều midazolam qua đường tĩnh mạch. Khuyến cáo này cũng có thể áp dụng đối với các thuốc trị nấm azole khác vì hiệu quả an thần của midazolam qua đường tĩnh mạch được báo cáo là tăng lên, mặc dù ít hơn.
Fluconazole, itraconazole	Fluconazole và itraconazole đều làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch 2-3 lần liên quan đến việc tăng thời gian bán thải cuối cùng 2,4 lần đối với itraconazole và 1,5 lần đối với fluconazole.
Posaconazole	Posaconazole làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch khoảng 2 lần.
<b>Thuốc kháng sinh macrolid</b>	
Erythromycin	Erythromycin dẫn đến việc tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch khoảng 1,6-2 lần liên quan đến việc tăng thời gian bán thải cuối cùng của midazolam 1,5-1,8 lần.
Clarithromycin	Clarithromycin làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đến 2,5 lần liên quan đến việc tăng thời gian bán thải cuối cùng 1,5-2 lần.
Telithromycin, Roxithromycin	Thông tin từ midazolam qua đường uống Telithromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường uống 6 lần. Mặc dù không có thông tin về roxithromycin với midazolam qua đường tĩnh mạch, nhưng roxithromycin tác dụng nhẹ lên thời gian bán thải cuối cùng của viên uống midazolam, tăng 30%, cho thấy tác dụng của roxithromycin lên midazolam qua đường tĩnh mạch có thể ở mức nhỏ.
<b>Thuốc gây mê qua đường tĩnh mạch</b>	
Propofol	Propofol qua đường tĩnh mạch làm tăng AUC và thời gian bán thải của midazolam qua đường tĩnh mạch 1,6 lần.
<b>Chất ức chế protease<sup>c</sup></b>	
Saquinavir và chất ức chế protease HIV (vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người) khác	Việc dùng đồng thời chất ức chế protease có thể gây tăng mạnh nồng độ midazolam. Sau khi dùng đồng thời lopinavir tăng cường ritonavir, nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch tăng 5,4 lần, liên quan đến mức tăng tương tự ở thời gian bán thải cuối cùng.

	Nếu dùng đồng thời midazolam ngoài đường ruột với chất ức chế protease HIV, cần làm theo lời khuyên ở trên đối với thuốc trị nấm azole, ketoconazole và voriconazole.
Chất ức chế protease vi-rút viêm gan C (HCV)	Boceprevir và telaprevir làm giảm độ thanh thải midazolam. Tác dụng này dẫn đến mức tăng 3,4 lần AUC midazolam sau khi dùng qua đường tĩnh mạch và kéo dài thời gian bán thải bán thải 4 lần.
<b>Chất chặn kênh canxi</b>	
Diltiazem	Một liều diltiazem cho bệnh nhân đang được ghép nối bắc cầu động mạch vành làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch khoảng 25% và thời gian bán thải cuối cùng kéo dài thêm 43%. Mức này nhỏ hơn mức tăng 4 lần được ghi nhận sau khi cho dùng midazolam qua đường uống.
Verapamil	Thông tin từ midazolam qua đường uống Verapamil làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường uống 3 lần. Thời gian bán thải cuối cùng của midazolam tăng 41%.
<b>Các thuốc/ thảo dược khác</b>	
Atorvastatin	Atorvastatin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch 1,4 lần so với nhóm đối chứng.
Fentanyl	Fentanyl đường tĩnh mạch là chất ức chế yếu việc thải trừ midazolam: AUC và thời gian bán thải của midazolam qua đường tĩnh mạch tăng 1,5 lần khi có fentanyl.
Nefazodone	Thông tin từ midazolam qua đường uống Nefazodone làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường uống 4,6 lần với mức tăng thời gian bán thải cuối cùng 1,6 lần.
Aprepitant	Thông tin từ midazolam qua đường uống Aprepitant ở liều từ 80 mg/ngày trở lên làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường uống khoảng 3,3 lần và tăng thời gian bán thải cuối cùng khoảng 2 lần tùy theo liều.
Chất ức chế tyrosine kinase	Thông tin từ midazolam qua đường uống Chất ức chế tyrosine kinase đã được chứng minh là chất ức chế mạnh CYP3A4 trong nghiên cứu <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) hoặc trong nghiên cứu <i>in vivo</i> (idelalisib). Sau khi dùng đồng thời idelalisib, mức phơi nhiễm midazolam qua đường uống tăng trung bình 5,4 lần.
Chất đối kháng thụ thể NK1	Thông tin từ midazolam qua đường uống Liều dùng chất đối kháng thụ thể NK1 (thuốc chống nôn aprepitant, netupitant, casoprepitant) làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam qua đường uống đến khoảng 2,5-3,5 lần và tăng thời gian bán thải cuối cùng khoảng 1,5-2 lần tùy theo liều.
Thuốc khác	Thông tin từ midazolam qua đường uống Với một số thuốc hay thảo dược, người ta đã quan sát thấy tương tác yếu với mức thải trừ midazolam kèm theo các thay đổi đồng thời về mức phơi nhiễm (thay đổi < 2 lần về AUC) (everolimus, cyclosporine, simeprevir, propiverine). Dự kiến các tương tác yếu này sẽ giảm thêm sau khi tiêm tĩnh mạch.

<sup>a</sup> Đối với một số tương tác, thông tin về midazolam qua đường uống được cung cấp thêm. Tương tác với chất ức chế CYP3A rõ ràng hơn với midazolam qua đường uống so với đường tĩnh mạch. Midazolam B. Braun không được chỉ định dùng qua đường uống.

<sup>b</sup> Nếu cho uống midazolam cùng với thuốc trị nấm azole (cụ thể là ketoconazole, itraconazole hoặc voriconazole), mức phơi nhiễm của thuốc sẽ cao hơn đáng kể so với dùng qua đường tĩnh mạch.

<sup>c</sup> Dựa trên dữ liệu cho các chất ức chế CYP3A4 khác, nồng độ huyết tương của midazolam dự kiến cao hơn đáng kể khi cho uống midazolam. Do đó, không nên cho dùng đồng thời các chất ức chế protease với midazolam qua đường uống.

**Bảng 3: Tương tác giữa midazolam và thuốc cảm ứng CYP3A**

Thuốc	Tương tác với midazolam qua đường tĩnh mạch <sup>a</sup>
Rifampicin	Rifampicin làm giảm nồng độ huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch khoảng 60% sau 7 ngày dùng rifampicin 600 mg/ngày. Thời gian bán thải cuối cùng giảm khoảng 50-60%. Thông tin từ midazolam qua đường uống Rifampicin làm giảm nồng độ huyết tương của midazolam qua đường uống 96% ở các đối tượng khỏe mạnh và tác dụng tâm lý-vận động gần như mất hoàn toàn.
Carbamazepine, phenytoin	Thông tin từ midazolam qua đường uống Liều carbamazepine hoặc phenytoin lặp lại dẫn đến giảm nồng độ huyết tương của midazolam qua đường uống đến 90% và rút ngắn thời gian bán thải cuối cùng 60%.
Mitotane, enzalutamide	Thông tin từ midazolam qua đường uống Việc cảm ứng CYP3A4 rất mạnh được xác định sau khi dùng mitotane hoặc enzalutamide dẫn đến giảm mạnh và kéo dài nồng độ midazolam ở bệnh nhân ung thư. AUC của midazolam dùng qua đường uống giảm lần lượt xuống 5% và 14% giá trị bình thường.
Ticagrelor	Ticagrelor là chất cảm ứng CYP3A yếu và chỉ có tác dụng nhỏ lên mức phơi nhiễm midazolam dùng qua đường tĩnh mạch (-12%) và 4-hydroxymidazolam (-23%).
Clobazam, efavirenz	Thông tin từ midazolam qua đường uống Clobazam và efavirenz là các chất cảm ứng yếu cho chuyển hóa midazolam và làm giảm AUC của hợp chất gốc khoảng 30%. Kết quả tỷ lệ giữa chất chuyển hóa có hoạt tính (1'-hydroxymidazolam) so với hợp chất gốc tăng 4-5 lần, nhưng ý nghĩa lâm sàng của điều này chưa được xác định.
Vemurafenib	Thông tin từ midazolam qua đường uống Vemurafenib điều chỉnh isozyme CYP và kích thích CYP3A4 ở mức nhẹ: Liều lặp lại làm giảm mức phơi nhiễm midazolam qua đường uống trung bình 39% (đến 80% ở các bệnh nhân riêng lẻ).
<b>Thảo dược và thực phẩm</b>	
Cây Ban Âu (St John's Wort)	Cây Ban Âu làm giảm nồng độ huyết tương của midazolam khoảng 20-40% dẫn đến việc giảm thời gian bán thải cuối cùng khoảng 15-17%. Tùy vào từng loại dịch chiết cây Ban Âu cụ thể, tác dụng kích thích CYP3A4 có thể thay đổi.

IND  
VÀ  
ĐÀ  
TH  
I  
9/2

Quercetin	Thông tin từ midazolam qua đường uống Quercetin (cũng có trong bạch quả) và nhân sâm đều có tác dụng kích thích enzym yếu và làm giảm mức phơi nhiễm midazolam sau khi dùng qua đường uống, khoảng 20-30%.
<b>Chuyển vị protein cấp tính</b>	
Acid valproic	Không thể loại trừ việc tăng nồng độ midazolam tự do vì dịch chuyển khỏi vị trí liên kết protein huyết tương bởi acid valporic. Mức liên quan về mặt lâm sàng của tương tác như vậy chưa được xác định.

<sup>a</sup> Đối với một số tương tác, thông tin bổ sung sử dụng midazolam qua đường uống được cung cấp thêm. Tương tác với chất cảm ứng CYP3A rõ ràng hơn với midazolam qua đường uống so với đường tĩnh mạch. Midazolam B. Braun không được chỉ định dùng qua đường uống.

**Tương tác dược lực học giữa các thuốc (DDI)**

Việc dùng đồng thời midazolam với các chất an thần/gây ngủ và chất ức chế hệ thần kinh trung ương khác, gồm cả rượu, có thể dẫn đến việc tăng an thần và ức chế tim mạch-hô hấp.

Ví dụ bao gồm dẫn xuất opiate (khi được dùng làm thuốc giảm đau, thuốc ho hoặc thuốc điều trị thay thế), thuốc chống loạn thần, benzodiazepine khác được dùng làm thuốc giải lo âu hay thuốc gây ngủ, barbiturate, propofol, ketamine, etomidate, thuốc chống trầm cảm an thần, thuốc kháng histamin H1 trước đây và thuốc chống tăng huyết áp tác dụng trung tâm.

Rượu có thể làm tăng đáng kể tác dụng an thần của midazolam. Cần đặc biệt tránh uống rượu khi dùng midazolam.

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

**Tương kỵ của thuốc**

Midazolam B. Braun có thể tương kỵ với các chế phẩm kiềm dùng ngoài đường ruột, bao gồm dung dịch dinh dưỡng ngoài đường ruột có pH kiềm.

Không được pha midazolam với các dung dịch chứa bicarbonate hoặc dung dịch kiềm khác, aminoglycoside, amoxicillin, aminophylline, phosphate hoặc phenothiazine do tương kỵ hóa học và xảy ra kết tủa.

Không được pha loãng thuốc này trong dung dịch dextran.

Không được pha thuốc này với thuốc khác trừ các loại đã được đề cập trong mục 6.4.

*Sự tương kỵ của chế phẩm midazolam với chế phẩm tiêm của các hoạt chất sau đây đã được báo cáo trong tài liệu:*

- |   |  |
|---|--|
| aciclovir                                   | imipenem                                   |
| albumin                                     | natri mezclocillin                         |
| alteplase (chất hoạt hóa plasminogen người) | natri omeprazole                           |
| natri amoxicillin                           | natri phenobarbitone                       |
| natri acetazolamide                         | natri phenytoin                            |
| bumetanide                                  | perphenazine enanthate                     |
| dexamethasone-21-dihydrogen phosphate       | kali canreoate                             |
| diazepam                                    | ranitidine hydrochloride                   |
| dimenhydrinate                              | natri hydrocortisone-21-hydrogen succinate |
| đinatri methotrexate                        | natri sulbactam/natri ampicillin           |

STI  
PI  
DIỆ  
NH  
À

enoximone	theophylline
flecainide acetate	natri thiopental
fluorouracil	trimethoprim/sulfamethoxazole
axit folic	trometamol
natri foscarnet	urokinase
natri furosemide	

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

##### Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Hiện không có dữ liệu đầy đủ để đánh giá độ an toàn của midazolam với phụ nữ trong quá trình mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy gây quái thai, nhưng quan sát thấy độc tính trên thai nhi như với các benzodiazepine khác.

Không có dữ liệu từ các trường hợp phụ nữ đang mang thai phơi nhiễm thuốc trong sáu tháng đầu của thai kỳ. Việc sử dụng benzodiazepine trong ba tháng đầu của thai kỳ được cho là có liên quan với nguy cơ gia tăng dị tật bẩm sinh.

Việc sử dụng midazolam liều cao trong ba tháng cuối của thai kỳ, khi chuyển dạ hay khi dùng làm chất khởi mê trong sinh mổ đã được báo cáo là gây ra tác dụng bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi (nguy cơ hít phải ở mẹ, nhịp tim thai nhi không đều, giảm trương lực cơ, bú kém, hạ thân nhiệt và ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh).

Ngoài ra, trẻ sơ sinh có mẹ dùng benzodiazepine kéo dài trong giai đoạn cuối của thai kỳ có thể gặp phải hiện tượng lệ thuộc thuốc và có nguy cơ xảy ra triệu chứng cai thuốc trong giai đoạn sau sinh.

Do đó, có thể dùng midazolam trong thai kỳ nếu thật sự cần thiết, nhưng không nên sử dụng midazolam cho sinh mổ.

Phải theo dõi rủi ro đối với trẻ sơ sinh trong trường hợp sử dụng midazolam cho bất kỳ phẫu thuật nào gần thời gian sinh.

##### Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Midazolam ngấm vào sữa mẹ với số lượng nhỏ. Các bà mẹ đang cho con bú nên dùng cho con bú trong 24 giờ sau khi dùng midazolam.

##### Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Không có dữ liệu.

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

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

Trước khi dùng midazolam, nên khuyến cáo bệnh nhân không lái xe hay vận hành máy móc cho đến khi hoàn toàn hồi phục. Bác sĩ sẽ quyết định thời điểm khi nào bệnh nhân có thể tiếp tục làm những hoạt động này.

Khuyến cáo bệnh nhân nên có người đi cùng khi xuất viện về nhà.

Nếu ngủ không đủ hoặc sử dụng rượu, khả năng giảm tỉnh táo tăng lên.

#### 4.8 Tác dụng không mong muốn của thuốc

Những tác dụng không mong muốn được xếp hạng theo tần suất xảy ra như sau:

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )

Thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ )

Ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ )

Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1000$ )

Rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ )

Không rõ tần suất (không thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có).

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo là không rõ tần suất (không thể ước lượng từ dữ liệu có sẵn) xảy ra khi tiêm midazolam:

### ***Rối loạn hệ miễn dịch***

Phản ứng quá mẫn, phù mạch, sốc phản vệ

### ***Rối loạn tâm thần***

Trạng thái lú lẫn, mất phương hướng, rối loạn cảm xúc và tâm trạng, thay đổi ham muốn tình dục

Kích động\*, hung hãn\*, tức giận\*, hung hăng\*, quá khích\*

Hội chứng lệ thuộc thuốc và cai thuốc, lạm dụng

### ***Rối loạn hệ thần kinh***

An thần (kéo dài và sau khi phẫu thuật), giảm mức tỉnh táo, buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt, mất kiểm soát cơ thể, chứng quên thuận chiều, thời gian xảy ra liên quan trực tiếp đến liều dùng. Chứng quên thuận chiều có thể vẫn xảy ra khi kết thúc thủ thuật và trong vài trường hợp cá biệt, chứng mất trí nhớ kéo dài đã được báo cáo (xem mục 4.4).

Cơ giật đã được báo cáo thường xuyên hơn ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh.

Cơ giật cai thuốc.

Cử động ngoại ý (bao gồm co cứng/co giật và rung cơ)\*, tăng động\*.

### ***Rối loạn tim mạch***

Ngừng tim, nhịp tim chậm, hội chứng Kounis\*\*

### ***Rối loạn mạch máu***

Hạ huyết áp, giãn mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối

### ***Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất***

Ức chế hô hấp, ngưng thở, ngừng hô hấp, khó thở, co thắt thanh quản, nấc cụt

### ***Rối loạn tiêu hóa***

Buồn nôn, nôn mửa, táo bón, khô miệng

### ***Rối loạn da và mô dưới da***

Phát ban trên da, nổi mề đay, ngứa

### ***Các rối loạn chung và phản ứng tại chỗ tiêm***

Mệt mỏi, ban đỏ và đau tại chỗ tiêm

### ***Chấn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật***

Té ngã, gãy xương. Nguy cơ té ngã và gãy xương gia tăng ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc an thần (bao gồm cả đồ uống có cồn) và người lớn tuổi.

## **Hoàn cảnh xã hội**

Hành vi xúc phạm\*

\*Các phản ứng ngược này của thuốc đã được báo cáo, đặc biệt là ở nhóm trẻ em và người lớn tuổi (xem mục 4.4).

\*\*đặc biệt là sau khi cho dùng thuốc đường tiêm

*Suy thận:* Bệnh nhân suy thận nặng có nhiều khả năng bị phản ứng thuốc bất lợi hơn (xem mục 4.2).

*Lệ thuộc thuốc:* Việc dùng midazolam – ngay cả ở liều điều trị– có thể dẫn đến việc lệ thuộc thuốc. Sau khi dùng kéo dài qua đường tĩnh mạch, việc dùng thuốc, đặc biệt là dùng đột ngột, có thể kéo theo hội chứng cai thuốc, bao gồm cả co giật cai thuốc (xem mục 4.4). Các ca lạm dụng thuốc đã được báo cáo.

Các biến cố bất lợi nặng về tim mạch-hô hấp đã xảy ra. Các biến cố đe dọa tính mạng có nhiều khả năng xảy ra hơn ở người lớn trên 60 tuổi và bệnh nhân bị suy giảm hô hấp hay suy giảm chức năng tim trước đó, đặc biệt là khi tiêm thuốc quá nhanh hoặc cho dùng liều cao (xem mục 4.4).

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc**

## **4.9 Quá liều và cách xử trí**

### **Triệu chứng**

Giống như các thuốc benzodiazepine khác, midazolam thường gây buồn ngủ, mất điều hòa, rối loạn vận ngôn và rung giật nhãn cầu. Quá liều midazolam hiếm khi đe dọa tính mạng nếu chỉ dùng một mình thuốc này, nhưng có thể dẫn đến mất phản xạ, hạ huyết áp, ức chế tim mạch-hô hấp, ngưng thở và trong các trường hợp hiếm gặp, dẫn đến hôn mê.

Nếu xảy ra, hôn mê thường kéo dài vài giờ. Tác dụng có thể kéo dài và đáng kể về mặt lâm sàng, đặc biệt là ở bệnh nhân lớn tuổi. Tác dụng của benzodiazepine lên ức chế hô hấp nghiêm trọng hơn nhiều ở bệnh nhân bị bệnh về hệ hô hấp.

Benzodiazepine làm tăng tác dụng của các chất ức chế hệ thần kinh trung ương khác, bao gồm cả rượu.

### **Phương pháp điều trị**

Trong hầu hết các trường hợp, cần theo dõi chức năng sống. Phải đặc biệt lưu ý tới quá liều đối với các chức năng hô hấp và tim mạch trong ICU. Chất đối kháng benzodiazepine, flumazenil được chỉ định trong trường hợp nhiễm độc nặng kèm theo hôn mê hay ức chế hô hấp. Flumazenil có thời gian bán thải ngắn, do đó bệnh nhân dùng flumazenil sẽ cần được theo dõi sau khi thuốc hết tác dụng.

Phải thận trọng khi sử dụng flumazenil trong trường hợp quá liều thuốc kết hợp và ở bệnh nhân bị động kinh đã được điều trị bằng benzodiazepine.

Không nên dùng flumazenil ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc gây động kinh hoặc bệnh nhân có ECG bất thường (QRS hoặc QT kéo dài).

## **5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC**

### **5.1 Đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý: Thuốc ngủ và thuốc an thần – dẫn xuất benzodiazepine

Mã ATC: N05CD08.

Midazolam có tác dụng gây ngủ và an thần, thể hiện ở việc khởi phát nhanh và kéo dài trong thời gian ngắn. Thuốc cũng có tác dụng chống lo âu, chống co giật và giãn cơ. Midazolam làm suy giảm chức năng tâm thần vận động sau khi dùng một và/hoặc nhiều liều nhưng gây ra các thay đổi huyết động nhỏ.



Tác dụng trung tâm của benzodiazepine được điều hòa bằng việc tăng cường dẫn truyền thần kinh GABA tại các synap ức chế. Khi có mặt benzodiazepine, ái lực của thụ thể GABA đối với chất dẫn truyền thần kinh được tăng cường thông qua điều điều biến allosteric chủ động, dẫn đến tăng hoạt động của GABA được giải phóng trên dòng ion clorid xuyên màng sau synap.

Midazolam là dẫn xuất của nhóm imidazobenzodiazepine. Mặc dù dạng base tự do là chất thân dầu ít tan trong nước, nitơ cơ bản ở vị trí 2 của hệ thống vòng imidazobenzodiazepine cho phép thành phần hoạt tính của midazolam tạo thành muối tan trong nước với acid, tạo ra dung dịch tiêm ổn định và dung nạp tốt. Cùng với tốc độ chuyển đổi chuyển hóa nhanh, điều này dẫn đến tác dụng khởi phát nhanh và trong thời gian ngắn. Do độc tính thấp, midazolam có phổ trị liệu rộng.

Sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, chứng quên thuận chiều xảy ra trong thời gian ngắn (bệnh nhân không nhớ các sự kiện xảy ra trong thời gian thuốc đạt tác dụng tối đa).

## 5.2 Đặc tính dược động học

### Hấp thu

#### *Hấp thu sau khi tiêm bắp*

Hấp thu midazolam từ mô cơ diễn ra nhanh và hoàn toàn. Nồng độ huyết tương tối đa đạt được trong 30 phút. Mức sinh khả dụng tuyệt đối sau khi tiêm bắp là trên 90%.

#### *Hấp thu sau khi dùng đường trực tràng*

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

### Phân bố

Khi tiêm midazolam qua đường tĩnh mạch, đường cong nồng độ huyết tương - thời gian cho thấy một hoặc hai giai đoạn phân phối riêng. Thể tích phân phối ở trạng thái ổn định là 0,7-1,2 l/kg. 96-98% midazolam liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Midazolam vận chuyển chậm và không đáng kể vào dịch não tủy. Ở người, midazolam đã được chứng minh là đi chậm qua nhau thai và xâm nhập vào hệ tuần hoàn của thai nhi. Một lượng nhỏ midazolam được tìm thấy trong sữa mẹ.

### Chuyển hóa

Midazolam hầu như được thải trừ hoàn toàn nhờ chuyển hóa sinh học. Tỷ lệ thuốc chuyển hóa qua gan từ 30-60%. Midazolam được hydroxyl hóa nhờ isozyme P450 CYP3A4 và CYP3A5, thành alpha-hydroxymidazolam là chất chuyển hóa chính có trong máu và nước tiểu. Nồng độ trong huyết tương của alpha-hydroxymidazolam bằng 12% nồng độ hợp chất gốc. Alpha-hydroxymidazolam có hoạt tính dược lý nhưng chỉ đóng góp rất ít (khoảng 10%) vào tác dụng của midazolam qua đường tĩnh mạch.

### Thải trừ

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, thời gian bán thải của midazolam nằm trong khoảng từ 1,5 - 2,5 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa ngắn hơn 1 giờ; do đó, sau khi cho dùng midazolam, nồng độ hợp chất gốc và chất chuyển hóa chính giảm song song.

Độ thanh thải huyết tương của midazolam nằm trong khoảng từ 300-500 ml/phút.

Chất chuyển hóa của midazolam được bài tiết chủ yếu qua thận: 60-80% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng alpha-hydroxymidazolam liên hợp glucuronide.

Dưới 1% liều midazolam được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng không thay đổi.

Khi dùng midazolam qua đường tiêm truyền tĩnh mạch, động học bài tiết của thuốc không khác với tiêm bolus. Việc cho dùng midazolam lặp lại không kích thích enzym chuyển hóa thuốc.

### ***Dược động học những bệnh nhân đặc biệt***

#### ***Người cao tuổi***

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

#### ***Trẻ em***

Tỷ lệ hấp thu qua trực tràng ở trẻ em tương tự như ở người lớn, nhưng mức sinh khả dụng thấp hơn (5 - 18%). Thời gian bán thải sau khi dùng qua đường tĩnh mạch và trực tràng ở trẻ em từ 3 - 10 tuổi ngắn hơn (1 - 1,5 giờ) so với ở người lớn. Mức chênh lệch này phù hợp với độ thanh thải chuyển hóa gia tăng ở trẻ em.

#### ***Trẻ sơ sinh***

Ở trẻ sơ sinh, thời gian bán thải trung bình là 12 giờ, có thể là do gan chưa trưởng thành và độ thanh thải giảm (xem mục 4.4). Trẻ sơ sinh bị suy gan và suy thận liên quan đến ngạt thai nhi có nguy cơ tạo ra nồng độ midazolam trong huyết thanh cao ngoài dự kiến do độ thanh thải thay đổi và giảm đáng kể.

#### ***Bệnh nhân béo phì***

Thời gian bán thải trung bình ở bệnh nhân béo phì lớn hơn bệnh nhân không béo phì (5,9 so với 2,3 giờ). Điều này là do thể tích phân bố tăng khoảng 50% để điều chỉnh cho tổng cân nặng cơ thể. Độ thanh thải không khác biệt đáng kể giữa bệnh nhân béo phì và bệnh nhân không béo phì.

#### ***Bệnh nhân suy gan***

Độ thanh thải ở bệnh nhân xơ gan có thể thấp hơn và thời gian bán thải có thể dài hơn so với tình nguyện viên khỏe mạnh (xem mục 4.4).

#### ***Bệnh nhân suy thận***

Dược động học của midazolam không liên kết không thay đổi ở bệnh nhân suy thận nặng. Chất chuyển hóa midazolam chính, hoạt động nhẹ về mặt dược lý, 1'-hydroxymidazolam glucuronide, được bài tiết qua thận, tích lũy ở bệnh nhân suy thận nặng. Sự tích lũy này có thể dẫn đến an thần kéo dài. Do đó, cần cho dùng midazolam cẩn thận và chuẩn liều đến mức hiệu quả mong muốn (xem mục 4.4).

#### ***Bệnh nhân bị bệnh nặng***

Thời gian bán thải của midazolam kéo dài gấp đến sáu lần ở bệnh nhân bị bệnh nặng.

#### ***Bệnh nhân suy tim***

Thời gian bán thải ở bệnh nhân suy tim sung huyết dài hơn so với ở người khỏe mạnh (xem mục 4.4).

### **5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Các dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư, độc tính đối với sinh sản và phát triển.

Nghiên cứu trên chuột sơ sinh cho thấy midazolam có thể gây ra thoái hóa thần kinh gây chết tế bào ở não chuột đang phát triển, đặc biệt là khi kết hợp với thuốc gây mê khác. Tuy nhiên, các tác dụng này không được tái tạo ở người và liều dùng cho chuột cao hơn liều midazolam khuyến nghị cho nhóm trẻ sơ sinh.

## **6. THÔNG TIN CHI TIẾT VỀ DƯỢC PHẨM**

### **6.1 Hạn dùng**

– *khi chưa mở*

36 tháng kể từ ngày sản xuất

– *sau khi mở*

Nên sử dụng ngay thuốc này sau khi mở.

– *sau khi pha loãng theo chỉ dẫn*

Độ ổn định hóa học và vật lý khi sử dụng đã được chứng minh trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng và trong 3 ngày ở 5 °C.

Từ quan điểm vi sinh học, cần sử dụng các dung dịch pha loãng ngay sau khi pha chế. Nếu không sử dụng ngay, người dùng chịu trách nhiệm về thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng và thường không kéo dài quá 24 giờ ở 2 đến 8 °C, trừ khi quá trình pha loãng được thực hiện ở điều kiện vô trùng đã được kiểm duyệt và có kiểm soát.

### **6.2 Điều kiện bảo quản**

Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C.

Đựng trong thùng carton để tránh ánh sáng.

Để biết điều kiện bảo quản thuốc đã mở và pha loãng, vui lòng xem phần bên trên.

### **6.3 Quy cách đóng gói**

Ống thủy tinh 1ml,

Hộp 10 ống 1ml.

### **6.4 Những lưu ý đặc biệt khi loại bỏ và xử lý khác**

Tất cả sản phẩm không được sử dụng hoặc vật liệu thải phải được thải bỏ theo quy định của địa phương. Sản phẩm được cung cấp trong vật đựng dùng một lần. Phần dung dịch thừa phải được thải bỏ ngay lập tức.

Có thể pha loãng Midazolam B. Braun trong

- dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%),
- dung dịch glucose 50 mg/ml (5%),
- Dung dịch Ringer
- Dung dịch Hartmann,

về nồng độ kết quả là 15 mg midazolam mỗi 100 - 1000 ml dung dịch tiêm truyền.

Cần kiểm tra tính tương thích với dung dịch khác trước khi pha.

Chỉ được sử dụng nếu dung dịch trong suốt và không màu và bao bì còn nguyên vẹn.

### **6.5. Tiêu chuẩn chất lượng**

Tiêu chuẩn cơ sở

**Cơ sở sản xuất:**

B. Braun Melsungen AG  
Mistelweg 2,  
12357 Berlin,  
Đức