

532

50/0159

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 1. Nhãn trên ống
 19-09-2017
 Lần đầu:...../...../.....

MẪU NHÃN

Rx
ZODALAN
 (Midazolam 5 mg/ml, TTM-TB)
 SDK :
 Số lô SX:
 HD :
 CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA

2. Nhãn hộp 10 ống x 1 ml

HỘP 10 ỐNG DUNG DỊCH TIÊM 1 ML GMP-WHO

Rx- THUỐC BÁN THEO ĐƠN

ZODALAN

Midazolam 5 mg/ml (TTM-TB)

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA
 253 Dường Sĩ Thanh Khê - Q. Thanh Khê - TP. Đà Nẵng

Thành phần : Cho 1 ống 1 ml
 Midazolam 5 mg
 (Tương ứng với midazolam hydroclorid 5,56 mg)
 Tá dượcvừa đủ 1 ml

Chỉ định, chống chỉ định, liều lượng, cách dùng và các thông tin khác: xin xem kỹ hướng dẫn sử dụng
 Tiêu chuẩn áp dụng: **TCCS**

BOX OF 10 AMPOULES x 1 ML OF SOLUTION FOR INJECTION. GMP-WHO

Rx- Prescription Only

ZODALAN

Midazolam 5 mg/ml (IV - IM)

Danapha
 PHARMACEUTICAL JSC

Bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C
ĐỂ THUỐC XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Ngày SX:
 Số lô SX:
 HD:

Đà Nẵng, ngày 9 tháng 3 năm 2017



TỔNG GIÁM ĐỐC

DS. Mai Đăng Dấu

Rx - Thuốc bán theo đơn

ZODALAN

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng - Để thuốc xa tầm tay trẻ em - Thông báo ngay cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN: Cho ống 1 ml

Midazolam..... 5 mg

(Tương ứng với 5,56 mg midazolam hydroclorid)

Tá dược (Natri clorid, acid hydrocloric, dinatri EDTA, nước cất pha tiêm) vừa đủ 1 ml

DẠNG BÀO CHẾ: Dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng rất nhạt, không mùi.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 ống x 1 ml dung dịch tiêm, có kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC, DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược lực học

- Midazolam là dẫn chất của nhóm imidazobenzodiazepin, là một triazolobenzodiazepin có tác dụng ngắn được dùng trong gây mê. Với cùng 1 lượng, midazolam mạnh hơn diazepam từ 1,5 đến 2 lần. Tác dụng của midazolam thông qua cơ chế gắn vào các thụ thể với benzodiazepin trong hệ thần kinh trung ương. Thuốc chặn các sóng thức tỉnh trên điện não đồ do kích thích thân não và hệ lưới. Midazolam được dùng như một thuốc gây ngủ ngắn, dùng trong tiền mê và để giảm đau trong một số trường hợp can thiệp gây khó chịu nhưng cần người bệnh thức tỉnh và tiếp xúc được.

- Tác dụng của midazolam khi tiêm tĩnh mạch phụ thuộc liều dùng, từ an thần nhẹ đến mê hoàn toàn. Nếu dùng thuốc thường xuyên có thể dẫn đến phụ thuộc vào thuốc và xuất hiện hội chứng cai thuốc.

- Midazolam là thuốc có tác dụng an thần và gây ngủ nhanh, mạnh và ngắn do thuốc bị chuyển hóa nhanh và mất hoạt tính. Thuốc có tác dụng chống co giật và làm giãn cơ. Sau khi dùng midazolam có thể bị quên trong một thời gian ngắn: người bệnh không nhớ lại các sự kiện xảy ra trong lúc thuốc có tác dụng mạnh nhất.

Dược động học

Sau khi tiêm bắp, thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn. Sinh khả dụng trên 90 %. Khi dùng theo đường tĩnh mạch, biến thiên nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian cho thấy phân bố và đào thải thuốc có 2 pha khác biệt. Độ thanh thải huyết tương là 300 - 500 ml/phút. Thể tích phân bố tính ở giai đoạn ổn định là 0,8 - 1,7 lít/kg. 95 % midazolam

gắn vào protein huyết tương. Midazolam chuyển hóa hoàn toàn ở gan. Trong huyết tương có vết chất chuyển hóa chính của midazolam (α -hydroxy-midazolam), nửa đời của chất này ngắn hơn so với thuốc gốc. Ngay sau khi tạo thành, chất này bị khử hoạt do liên hợp glucuronic và 60 - 70 % liều đào thải qua thận. Khoảng dưới 1 % đào thải trong nước tiểu dưới dạng nguyên vẹn. Thời gian bán thải khoảng 1,5 - 3 giờ.

* Người cao tuổi (> 60 tuổi): Thời gian bán thải có thể kéo dài gấp 4 lần so với người bình thường.

* Trẻ em: Thời gian bán thải ngắn hơn ở trẻ 3 - 10 tuổi (khoảng 1 - 1,5 giờ). Điều này là phù hợp với sự tăng chuyển hóa ở trẻ em.

* Trẻ sơ sinh: Thời gian bán thải khoảng 6 - 12 giờ, do chức năng gan còn chưa hoàn thiện và độ thanh thải thấp.

* Người béo phì: Thời gian bán thải trung bình ở người béo phì thường cao hơn so với người không béo phì (5,9 giờ so với 2,3 giờ). Điều này là do thể tích phân bố tăng 50 %. Độ thanh thải ở người béo phì không khác biệt so với người không béo phì.

* Bệnh nhân suy gan: Ở những bệnh nhân xơ gan, thời gian bán thải có thể dài hơn và độ thanh thải nhỏ hơn.

* Bệnh nhân suy thận: Thời gian bán thải ở bệnh nhân suy thận mạn tính tương tự như ở người bình thường.

* Bệnh nhân suy tim: Ở những bệnh nhân suy tim sung huyết, thời gian bán thải dài hơn.

CHỈ ĐỊNH

Người lớn

- An thần còn ý thức trước và trong quá trình làm thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị có 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 hồi sức tích cực và chăm sóc đặc biệt (ICU).

Trẻ em

- An thần còn ý thức trước và trong quá trình làm thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị có kèm hoặc không kèm gây tê cục bộ.

- Gây mê: Tiền mê.

- An thần trong đơn vị hồi sức tích cực và chăm sóc đặc biệt (ICU).

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG

An thần còn ý thức

- Người lớn: Tiêm tĩnh mạch nên tiêm chậm với lượng khoảng 1 mg/30 giây.
 - + Người lớn dưới 60 tuổi: Liều ban đầu 2 - 2,5 mg tiêm trong 5 - 10 phút trước khi bắt đầu các thủ thuật. Có thể điều chỉnh liều mỗi lần tăng thêm 1 mg nếu cần thiết. Tổng liều đạt được có thể 3,5 - 7,5 mg, nhưng lớn hơn 5 mg thường là không cần thiết.
 - + Người lớn trên 60 tuổi: Liều ban đầu 0,5 - 1 mg tiêm trong 5 - 10 phút trước khi bắt đầu các thủ thuật. Có thể điều chỉnh liều mỗi lần tăng thêm 0,5 - 1 mg nếu cần thiết. Tổng liều lớn hơn 3,5 mg thường không cần thiết.
 - Trẻ em: Tiêm tĩnh mạch với liều ban đầu của midazolam nên được tiêm trong 2 - 3 phút. Cần đợi khoảng 2 - 5 phút để đánh giá đầy đủ hiệu quả an thần trước khi điều chỉnh hoặc lặp lại liều.
 - + Dưới 6 tháng tuổi: Không khuyến cáo.
 - + Trẻ từ 6 tháng - 5 tuổi: Liều khởi đầu 0,05 - 0,1 mg/kg. Tổng liều lên đến 0,6 mg/kg nhưng không vượt quá 6 mg. An thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí có thể xảy ra khi dùng liều cao hơn.
 - + Trẻ từ 6 - 12 tuổi: Liều khởi đầu 0,025 - 0,05 mg/kg. Tổng liều lên đến 0,4 mg/kg, liều lớn nhất 10 mg có thể cần thiết. An thần kéo dài và nguy cơ giảm thông khí có thể xảy ra khi dùng liều cao hơn.
 - + Trẻ từ 12 - 16 tuổi: Liều như người lớn.
 - + Trẻ có cân nặng dưới 15 kg: Thuốc tiêm midazolam có nồng độ lớn hơn 1 mg/ml nên được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml.
- Tiêm bắp: Liều 0,05 - 0,15 mg/kg, tổng liều quá 10 mg thường không cần thiết. Tiêm bắp chỉ được sử dụng trong các trường hợp đặc biệt.

Tiền mê

- Người lớn
- + Liều khuyến cáo cho người lớn dưới 60 tuổi là 1 - 2 mg, tiêm tĩnh mạch, lặp lại nếu cần hoặc tiêm bắp 0,07 - 0,1 mg/kg.
- + Người trên 60 tuổi, suy nhược hoặc bị bệnh mạn tính sẽ giảm liều midazolam. Liều khuyến cáo là tiêm tĩnh mạch 0,5 mg và tăng dần liều khi cần, liều tiêm bắp là 0,025 - 0,05 mg/kg. Liều thường dùng là 2 - 3 mg.

- Trẻ em

+ Trẻ sơ sinh và dưới 6 tháng: Không khuyến cáo.

+ Trẻ trên 6 tháng: Tiêm bắp chỉ sử dụng trong một số trường hợp đặc biệt vì gây đau, liều 0,08 - 0,2 mg/kg là có hiệu quả và an toàn. Trẻ từ 1 - 15 tuổi yêu cầu liều cao hơn ở người lớn.

+ Trẻ có cân nặng dưới 15 kg: Thuốc tiêm midazolam có nồng độ lớn hơn 1 mg/ml nên được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml.

Khởi mê

Liều nên được điều chỉnh chậm và chuẩn để có hiệu quả mong muốn tùy theo tuổi và tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân. Nếu midazolam sử dụng trước hoặc kết hợp với các thuốc gây mê đường thở, đường tiêm khác, liều khởi đầu của mỗi thuốc được giảm đáng kể, có thời điểm giảm đến 25 % liều khởi đầu thông thường.

Nồng độ mong muốn của thuốc mê đạt được bằng từng bước chuẩn, tiêm tĩnh mạch midazolam nên tiêm chậm trong từng bước. Mỗi bước tiêm không quá 5 mg, tiêm trong 20 - 30 giây.

- Người lớn dưới 60 tuổi đã có tiền mê: Tiêm tĩnh mạch 0,15 - 0,2 mg/kg.

- Người lớn dưới 60 tuổi chưa có tiền mê: Có thể dùng liều cao hơn là 0,3 - 0,35 mg/kg, nếu cần tăng đáp ứng, có thể gia tăng lên 25 % so với liều ban đầu. Trong một số trường hợp, tổng liều có thể lên đến 0,6 mg/kg, tuy nhiên thời gian phục hồi sẽ kéo dài.

- Người lớn trên 60 tuổi đã có tiền mê, người suy nhược hoặc bệnh mạn tính: Liều nên giảm xuống còn khoảng 0,05 - 0,15 mg/kg, tiêm tĩnh mạch trong 20 - 30 giây và cho phép 2 phút để có hiệu lực.

- Người lớn trên 60 tuổi không có tiền mê: Liều ban đầu cao hơn, khoảng 0,15 - 0,3 mg/kg. Nếu là người bệnh bị suy nhược, có bệnh nghiêm trọng, liều thấp hơn là 0,15 - 0,25 mg/kg.

An thần trong gây mê kết hợp

Người lớn: Liều tiêm tĩnh mạch thấp, khoảng 0,03 - 0,1 mg/kg hoặc tiêm truyền liên tục 0,03 - 0,1 mg/kg/giờ thường kết hợp thuốc giảm đau. Liều và thời gian giữa các liều khác nhau tùy thuộc phản ứng của từng bệnh nhân.

Người trên 60 tuổi, người suy nhược hoặc mắc bệnh mạn tính, liều thấp hơn được yêu cầu.

An thần trong đơn vị hồi sức tích cực và chăm sóc đặc biệt (ICU)

- Người lớn: Tiêm tĩnh mạch 0,03 - 0,3 mg/kg, tiêm chậm trong từng bước. Mỗi bước tiêm có liều khoảng 1 - 2,5 mg trong 20 - 30 phút, đợi 2 phút trước khi qua bước tiếp theo. Những bệnh nhân giảm tuần hoàn máu, co mạch hoặc giảm thân nhiệt nên giảm liều.
- Trẻ sơ sinh và trẻ dưới 6 tháng: Tiêm tĩnh mạch không được khuyến cáo. Tiêm truyền tĩnh mạch, bắt đầu 0,03 mg/kg/giờ ở trẻ sơ sinh là trẻ dưới 32 tuần tuổi, hoặc 0,06 mg/kg/giờ ở trẻ sơ sinh trên 32 tuần tuổi và trẻ dưới 6 tháng. Cần theo dõi và đánh giá lại thường xuyên và cẩn thận liều lượng thuốc đặc biệt sau 24 giờ đầu để có nồng độ thuốc thấp nhất đạt hiệu quả và giảm khả năng tích lũy thuốc. Theo dõi nhịp thở và độ bão hòa oxy là bắt buộc.
- Trẻ trên 6 tháng tuổi: Tiêm tĩnh mạch 0,05 - 0,2 mg/kg, đợi 2 - 3 phút để xác định hiệu quả. Midazolam không nên được tiêm tĩnh mạch nhanh. Có thể bổ sung thêm liều tiêm tĩnh mạch để tăng hoặc duy trì hiệu quả.
- Ở trẻ sinh non, trẻ sơ sinh, trẻ em dưới 15 kg, midazolam có nồng độ lớn hơn 1 mg/ml nên được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml.

Đối với người suy thận

- Người suy thận có độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút, dược động học của midazolam không khác so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi dùng cho người nằm trong khu vực chăm sóc đặc biệt (ICU), thời gian tác dụng an thần ở những bệnh nhân suy thận tăng lên có ý nghĩa.

- Người suy thận nặng có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút: Không có dữ liệu cụ thể.

Người suy gan: Suy gan làm giảm thải trừ midazolam bằng cách tăng thời gian bán thải cuối cùng của thuốc, vì vậy thuốc có hiệu quả mạnh và kéo dài hơn, nên liều của midazolam giảm và cần giám sát các dấu hiệu sống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Người bị quá mẫn với benzodiazepin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Người bị sốc, hôn mê hoặc nhiễm độc rượu cấp, kèm theo các dấu hiệu nặng đe dọa tính mạng.
- Người bị suy hô hấp nặng hoặc suy hô hấp cấp tính.
- Người bị glaucoma cấp góc đóng.
- Chống chỉ định tiêm vào trong khoang màng nhện hoặc tiêm ngoài màng cứng (trong ống sống).

THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC

- Midazolam chỉ nên được dùng bởi Bác sĩ có kinh nghiệm trong bệnh viện hoặc phòng khám có trang bị đầy đủ phương tiện hồi sức cấp cứu để giám sát và hỗ trợ hô hấp và chức năng tim mạch.
- Tác dụng phụ nghiêm trọng trên tim mạch đã được báo cáo gồm: Suy hô hấp, ngừng thở, ngừng hô hấp và/hoặc ngừng tim. Sự cố đe dọa tính mạng như vậy có thể xảy ra khi tiêm thuốc quá nhanh hoặc dùng liều quá cao.
- Đặc biệt thận trọng khi dùng thuốc với chỉ định an thần còn ý thức cho những bệnh nhân có chức năng hô hấp bị suy yếu.
- Bệnh nhân dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn đường thở và giảm thông khí, do đó điều chỉnh liều với trị số nhỏ để hiệu quả lâm sàng, giữ vững nhịp thở và giám sát độ bão hòa oxy là rất cần thiết.
- Khi midazolam được sử dụng cho tiền mê, bắt buộc phải theo dõi bệnh nhân sau khi tiêm vì độ nhạy cảm của mỗi bệnh nhân đối với thuốc là khác nhau và triệu chứng quá liều có thể xảy ra.
- Cần rất thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân nguy cơ cao: Người trên 60 tuổi, người suy nhược hoặc có bệnh mạn tính, người có bệnh hô hấp mạn tính, người suy thận mạn tính, người suy giảm chức năng gan, suy tim, trẻ sơ sinh, trẻ dưới 6 tháng tuổi, đặc biệt với những trẻ có bệnh tim mạch. Cần dùng thuốc với liều thấp hơn và theo dõi chặt chẽ để phát hiện sớm các dấu hiệu thay đổi chức năng sinh tồn.
- Cần đặc biệt theo dõi khi dùng midazolam cho người bị bệnh nhược cơ.
- Dung nạp thuốc: Một vài trường hợp không hiệu quả khi sử dụng midazolam làm thuốc an thần dài hạn trong đơn vị hồi sức tích cực và chăm sóc đặc biệt (ICU).
- Lệ thuộc thuốc: Khi sử dụng midazolam dài hạn trong ICU, sự lệ thuộc thuốc có thể tăng lên. Nguy cơ lệ thuộc thuốc tăng theo liều dùng và thời gian dùng thuốc, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu và nghiện ma túy.
- Hội chứng cai thuốc: Việc dùng thuốc đột ngột sau khi sử dụng dài ngày midazolam sẽ dẫn đến hội chứng cai thuốc với các triệu chứng: đau đầu, đau cơ, hồi hộp, căng thẳng, bồn chồn, lú lẫn, khó chịu, mất ngủ có phục hồi, thay đổi tâm trạng, ảo giác, co giật. Nên giảm liều từ từ trước khi ngừng thuốc.

- Giảm trí nhớ: Midazolam có thể gây giảm trí nhớ, thời gian giảm trí nhớ liên quan trực tiếp với liều thuốc đã dùng. Thời gian giảm trí nhớ kéo dài có thể gây ảnh hưởng đến những bệnh nhân được cho xuất viện ngay sau khi thủ thuật phẫu thuật và chẩn đoán kết thúc. Nên có người đi kèm để theo dõi.
- Phản ứng nghịch đảo tác dụng: Khi sử dụng liều cao và tiêm truyền với tốc độ nhanh, có thể xảy ra phản ứng nghịch đảo tác dụng với các triệu chứng: lo lắng, cử động không chủ đích (co giật, rung cơ), tăng động, phản ứng giận dữ, hung hăng, thù địch, phản kích kịch phát.
- Thay đổi thái trừ midazolam: Sự thải trừ midazolam có thể thay đổi ở những bệnh nhân có sử dụng kèm các thuốc ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4, bệnh nhân suy giảm chức năng gan, cung lượng tim thấp và ở trẻ sơ sinh. Cần điều chỉnh liều phù hợp.
- Trẻ sinh non và trẻ sơ sinh: Do nguy cơ ngưng thở, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc ở trẻ sinh non và bệnh nhân có tiền sử sinh non không đặt nội khí quản. Theo dõi chặt chẽ sự thông khí và có phương tiện cấp cứu sẵn sàng. Không nên tiêm thuốc với tốc độ nhanh ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ có bệnh tim mạch. Ở trẻ sơ sinh, chức năng các cơ quan chưa hoàn thiện và dễ nhạy cảm với hiệu quả hô hấp kéo dài của midazolam.
- Trẻ dưới 6 tháng tuổi: Midazolam chỉ được chỉ định an thần trong các đơn vị ICU. Trẻ dưới 6 tháng tuổi thường dễ bị tắc nghẽn đường thở và giảm thông khí, nên điều chỉnh liều với lượng vừa đủ tạo đáp ứng lâm sàng và theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp.
- Nên tránh sử dụng midazolam chung với alcohol hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương. Người bệnh không được dùng đồ uống có rượu ít nhất 12 giờ sau khi tiêm midazolam. Nếu dùng midazolam cùng với các thuốc giảm đau mạnh thì phải dùng thuốc giảm đau trước để có thể đánh giá được tác dụng gây ngủ của midazolam một cách an toàn trên nền tác dụng an thần của thuốc giảm đau.
- Midazolam nên tránh sử dụng ở người có tiền sử nghiện rượu hoặc lạm dụng ma túy.
- Người bệnh chỉ ra khỏi viện hoặc phòng khám sau khi được tiêm midazolam ít nhất là 3 giờ và phải có người đi kèm để theo dõi.
- Người bệnh không được lái xe hoặc vận hành máy móc ít nhất 12 giờ sau khi được tiêm midazolam.
- Dùng midazolam cho người bệnh bị tổn thương thần kinh cấp thường gặp nguy cơ làm tăng áp lực nội sọ.
- Không được dùng thuốc theo đường tĩnh mạch nếu không có oxy và các phương tiện hồi sức cấp cứu sẵn sàng.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Tương tác dược động học: Midazolam được chuyển hóa qua CYP3A4, chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 sẽ làm tăng hoặc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương, vì vậy cần phải điều chỉnh liều phù hợp. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều midazolam, hiệu quả lâm sàng lớn nhất giảm trong khi thời gian tác dụng kéo dài nếu dùng cùng chất ức chế CYP3A4. Sử dụng midazolam kéo dài, cả thời gian và cường độ tác dụng đều tăng khi dùng cùng chất ức chế CYP3A4. Không có tài liệu nghiên cứu dược động học trên CYP3A4 qua đường tiêm bắp. Cần theo dõi cẩn thận các tác dụng lâm sàng và dấu hiệu sống trong suốt quá trình sử dụng midazolam. Nếu dùng liều cao hoặc kéo dài midazolam cùng với chất ức chế CYP3A4 mạnh, có thể dẫn đến ngủ kéo dài, chậm hồi phục, ức chế hô hấp, do đó cần điều chỉnh liều.

Đối với chất gây cảm ứng, cần vài ngày để thuốc đạt được hiệu quả tối đa và thải trừ.

Midazolam không được biết đến là có ảnh hưởng dược động học của các thuốc khác.

Thuốc ức chế CYP3A4

Kháng nấm nhóm Azol

Ketoconazol làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đường tĩnh mạch lên 5 lần trong khi thời gian bán thải cuối cùng tăng 3 lần. Midazolam đường tiêm khi dùng cùng với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, cần sử dụng trong đơn vị ICU để đảm bảo theo dõi lâm sàng chặt chẽ cũng như có các biện pháp y tế thích hợp trong trường hợp suy hô hấp hay an thần kéo dài. Điều chỉnh liều là cần thiết, đặc biệt khi dùng nhiều hơn một liều midazolam. Khuyến cáo tương tự áp dụng đối với các thuốc kháng nấm azol.

Fluconazol và itraconazol làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đường tiêm tĩnh mạch lên 2 - 3 lần trong khi tăng thời gian bán thải cuối cùng lên 2,4 lần đối với itraconazol và 1,5 lần đối với fluconazol.

Kháng sinh nhóm macrolid

Erythromycin, clarithromycin: Làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam đường tiêm tĩnh mạch lên khoảng 1,6 - 2,0 lần đối với erythromycin và 2,5 lần đối với clarithromycin, tăng thời gian bán thải cuối cùng lên 1,5 - 1,8 lần.

Thuốc ức chế protease trị HIV

Saquinavir và các thuốc ức chế protease khác: Sử dụng chung sẽ làm tăng lượng lớn nồng độ thuốc của midazolam. Khi dùng midazolam đường tiêm cùng với thuốc ức chế protease, việc điều trị nên theo mô tả của thuốc kháng nấm azol.

Thuốc chẹn kênh calci

- Diltiazem: Một liều của diltiazem làm tăng nồng độ huyết tương của midazolam lên 25 % và thời gian bán thải cuối cùng kéo dài lên 43 %.

Các thuốc khác

Atorvastatin tăng nồng độ huyết tương của midazolam lên 1,4 lần.

Thuốc cảm ứng CYP3A4

- Rifampicin làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương xuống 70 % sau 7 ngày dùng rifampicin với liều 600 mg/ngày, thời gian bán thải cuối cùng giảm 50 - 60 %.

- St John's Wort làm giảm nồng độ midazolam trong huyết tương khoảng 20 - 40 %, đồng thời giảm thời gian bán thải cuối cùng từ 15 - 17 %.

Tương tác dược lực học

- Sử dụng midazolam với các thuốc an thần gây ngủ khác hoặc thuốc trầm cảm thần kinh trung ương bao gồm cả rượu dẫn đến tăng tác dụng an thần và ức chế hô hấp, ví dụ dẫn xuất opioat, thuốc chống loạn thần, benzodiazepin, thuốc an thần, propofol, ketamin, etomidat, thuốc chống trầm cảm, thuốc an thần.

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

THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

- Midazolam và chất chuyển hóa qua được nhau thai. Dùng midazolam trước khi mổ lấy thai gây ức chế ở trẻ sơ sinh. Không nên dùng midazolam trong thời kỳ mang thai 3 tháng đầu thai kỳ nếu không thật cần thiết.

- Midazolam được bài tiết theo sữa mẹ nhưng chỉ vài giờ sau khi dùng thuốc thì nồng độ midazolam và chất chuyển hóa có trong sữa rất thấp (không định lượng được). Tuy nhiên, vẫn không khuyến cáo dùng thuốc này với các bà mẹ đang cho con bú.

TÁC DỤNG ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC VÀ NGƯỜI LÀM VIỆC TRÊN CAO

Bệnh nhân không được lái xe hay vận hành máy móc trong ít nhất 12 giờ sau khi dùng thuốc, vì thuốc có thể gây buồn ngủ nhiều.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Những tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo có xảy ra khi tiêm midazolam, tần suất xảy ra chưa được ước tính từ những dữ liệu sẵn có.

- Rối loạn hệ miễn dịch: Tăng nhạy cảm, phù mạch, sốc phản vệ.
- Rối loạn tâm thần: Lú lẫn, hưng phấn, ảo tưởng, lo lắng, phản kích, thái độ hung hăng, thù địch, gây gổ, lệ thuộc thuốc, hội chứng cai thuốc, lạm dụng thuốc.
- Rối loạn hệ thần kinh: Cử động không chủ đích (co giật, rung cơ), tăng động, an thần (kéo dài sau phẫu thuật), giảm sự tỉnh táo, mơ màng, đau đầu, chóng mặt, mất điều hòa, giảm trí nhớ, động kinh ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh, co giật khi ngừng thuốc.
- Rối loạn tim: Ngừng tim, nhịp tim chậm.
- Rối loạn mạch: Hạ huyết áp, giãn mạch, huyết khối, tắc tĩnh mạch.
- Rối loạn hô hấp: Suy hô hấp, ngưng thở, khó thở, co thắt thanh quản, nấc.
- Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, ói mửa, táo bón, khô miệng.
- Rối loạn da và mô dưới da: Phát ban, nổi mề đay, ngứa.
- Mệt mỏi, ban đỏ tại chỗ tiêm, đau tại chỗ tiêm.
- Té ngã, gãy xương, gây gổ, tấn công.

Sử dụng midazolam ngay cả khi ở liều điều trị có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc. Việc ngừng thuốc sau khi tiêm tĩnh mạch midazolam dài ngày, đặc biệt là ngừng thuốc đột ngột có thể dẫn đến hội chứng cai thuốc. Một số trường hợp lạm dụng thuốc cũng đã được báo cáo.

Tác dụng phụ nghiêm trọng trên tim mạch có thể xảy ra. Những sự cố đe dọa tính mạng thường xảy ra ở bệnh nhân trên 60 tuổi hoặc những bệnh nhân có suy giảm chức năng hô hấp và tim mạch, đặc biệt khi tiêm midazolam liều cao với tốc độ nhanh.

Thông báo ngay cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Midazolam có thể gây buồn ngủ, mất điều hòa, loạn ngôn và rung giật nhãn cầu. Quá liều midazolam hiếm khi đe dọa tính mạng nếu dùng thuốc đơn độc, nhưng có thể dẫn đến mất phản xạ, ngưng thở, hạ huyết áp, ngưng tim phổi và hiếm khi dẫn đến hôn mê. Hôn mê nếu xảy ra thường kéo dài vài giờ, nhưng có thể kéo dài hơn và có tính chu kỳ, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi. Thuốc gây ra tác dụng ức chế hô hấp mạnh hơn ở những bệnh nhân có bệnh hô hấp.

Thuốc làm tăng tác dụng của thuốc chống trầm cảm thần kinh trung ương khác, kể cả rượu.

Xử trí

Giám sát các dấu hiệu sống và đưa ra biện pháp hỗ trợ tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Đặc biệt, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng liên quan đến tim mạch hay hệ thống thần kinh trung ương.

Nếu tác dụng an thần trung ương quá nghiêm trọng, nên xem xét việc sử dụng flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepin và chỉ nên được dùng trong điều kiện giám sát chặt chẽ. Flumazenil có thời gian bán thải ngắn (khoảng một giờ), do đó bệnh nhân tiêm flumazenil cần được giám sát sau khi tác dụng của thuốc bị giảm đi. Flumazenil phải được sử dụng hết sức thận trọng khi bệnh nhân có sử dụng các loại thuốc giảm ngưỡng co giật (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng).

CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

- Không được dùng thuốc quá hạn có ghi trên bao bì, hoặc thuốc có nghi ngờ về chất lượng như tủa, vật lạ, cặn bẩn xơ bông....
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hãy hỏi ý kiến của Bác sĩ hoặc Dược sĩ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ không qua 30 °C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:

Thuốc được sản xuất tại

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA

253 Dường Sĩ Thanh Khê, Quận Thanh Khê, TP Đà Nẵng

Tel: 0236.3760130

Fax: 0236.3760127

Email: info@danapha.com

Điện thoại tư vấn : 0236.3760131

Và phân phối trên toàn quốc

Đà Nẵng ngày 9 tháng 3 năm 2017

TỔNG GIÁM ĐỐC



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lữ Minh Hùng



DS. Mai Đăng Dấu