BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số 14607 / QLD-ĐK
V/v cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng và mẫu nhãn

Hà Nội, ngày 28 tháng 8 năm 2019

Kính gửi: Công ty TNHH Bình Việt Đức

Địa chỉ: 62/36 Trương Công Định, P. 14, Q. Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Ngày 30.01.2019, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị đề ngày 08.01.2019 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận 237/TĐNN) về việc cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng và mẫu nhãn đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng;

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng và mẫu nhãn đối với thuốc Midazolam - hameln 5mg/ml, số đăng ký: VN-16993-13, cụ thể:

Mẫu nhãn mới và bảng so sánh thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với mẫu nhãn cũ và nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

***Nơi nhận*:**
- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (AH).

KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

BỘ Y TẾ * CỤC QUẢN LÝ DƯỢC *

Nguyễn Tất Đạt

hameln

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13, 31789 Hameln
Tel.: 05151/581-442 Fax: 05151/581-501
www.hameln-plus.com

Bearbeitungs-Nr:	**2008-142-01**
Artikel-Versions-Nr:	**46243/50/18**
Version vom:	12 / 12 / 2018
Erstellt durch:	M. Sander / Judith Schippers
Unterschrift:	
Geprueft durch / am:	
Unterschrift:	
Kunde:	**hameln pharma plus gmbh**
Land:	**Vietnam**
Sprache PM:	vietnamesisch / englisch
Wirkstoff:	**Midazolam 5 mg/ml**
Packmittel-Art:	AHETK
Groesse:	36 x 18 mm
Software:	Adobe Illustrator CC
Schriften:	Frutiger light, bold
Farben:	schwarz, P 151C
To do:	Kürzel / Datum + Unterschrift
Korrekturen einarbeiten	
PDF-Datei erstellen	
Druckreif	

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ DUYỆT
TD/BS ngày 28 tháng 8 năm 2019
(theo công văn .../HCQ/(QLD-ĐK)

CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN BÌNH VIỆT ĐỨC
S.Đ.K.K.D: 0303114528-C.T.T.N.H.H
TP. HỒ CHÍ MINH

5 mg / 1 ml

Midazolam-hameln
5 mg/ml

1 ml có chứa 5 mg midazolam (5,56 mg midazolam HCl). Tiêm tm, tb và trực tràng.

1 ml contains 5 mg midazolam (as 5.56 mg midazolam HCl). For IV, IM and rectal administration.

Siegfried Hameln GmbH, Đức

46243/50/18

Số lô SX /
Batch no.:

HD / Exp. date:

NSX / Mfg. date:



hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13, 31789 Hameln
Tel.: 05151/581-442 Fax: 05151/581-501
www.hameln-plus.com

Bearbeitungs-Nr:	**2008-142-02**
Artikel-Versions-Nr:	**63904/50/18**
Version vom:	50 / 12 / 2018
Erstellt durch:	M. Sander
Unterschrift:	
Geprueft durch / am:	
Unterschrift:	
Kunde:	**hameln pharma plus gmbh**
Land:	**Vietnam**
Sprache PM:	englisch, vietnamesisch
Wirkstoff:	**Midazolam 5 mg/ml**
Packmittel-Art:	FS
Groesse:	80 x 31 x 76 mm
Software:	Adobe Illustrator CC
Schriften:	Frutiger light, bold
Farben:	schwarz, P 151 C
To do:	Kürzel / Datum + Unterschrift
Korrekturen einarbeiten	
PDF-Datei erstellen	
Druckreif	



3. **Tờ hướng dẫn sử dụng**

Đã được duyệt	Xin thay đổi	Thuyết minh thay đổi
Định dạng theo mẫu thông tư ghi nhãn thuốc cũ	Định dạng theo mẫu thông tư ghi nhãn thuốc hiện hành số 01/2018/TT-BYT	
Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo Rx Thuốc bán theo đơn Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ	**Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo** Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc Để xa tầm tay trẻ em Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng	- Theo thông tư 01/2018/TT-BYT
TÊN THUỐC ~~Thuốc tiêm~~ Midazolam-hameln 5mg/ml	**TÊN THUỐC** Midazolam-hameln 5 mg/ml	- Ghi chính xác tên sản phẩm theo giấy phép lưu hành
THÀNH PHẦN 1 ml dung dịch chứa Midazolam hydrochloride 5,56 mg tương đương với Midazolam 5,00 mg Tá dược, xem phần **Danh mục tá dược**	**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC** Mỗi 1 ml dung dịch chứa: *Thành phần hoạt chất:* Midazolam hydrochloride 5,56 mg tương đương midazolam 5 mg *Thành phần tá dược:* Nước cất pha tiêm, natri clorid, acid hydrocloric	- Theo thông tư 01/2018/TT-BYT
DẠNG BÀO CHẾ Dung dịch thuốc tiêm trong, không màu.	**DẠNG BÀO CHẾ** *Dạng bào chế*: Dung dịch tiêm *Mô tả dạng bào chế*: Dung dịch trong, không màu, pH từ 2,9-3,7, nồng độ Osmolality từ 275-305 mOsmol/kg.	- Theo thông tư 01/2018/TT-BYT và thống nhất dạng bào chế trong toàn bộ hồ sơ

LIỀU DÙNG

Liều chuẩn

Midazolam là thuốc an thần mạnh nên phải thực hiện thăm dò liều và tiêm chậm. Khuyến cáo phải thực hiện thăm dò liều để đạt mức an thần mong muốn và an toàn tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, thể trạng, tuổi và thuốc đang sử dụng đồng thời. Đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bị suy nhược hoặc có bệnh mãn tính và bệnh nhi, liều dùng phải được xác định cẩn thận và lưu ý đến các yếu tố nguy cơ của từng bệnh nhân. Các liều chuẩn được cung cấp theo bảng dưới đây:

Chỉ định	Người lớn < 60 tuổi	Người lớn ≥ 60 tuổi/ suy nhược hoặc có bệnh mạn tính	Trẻ em
An thần tỉnh	**Đường tĩnh mạch:** Liều khởi đầu: 2-2,5 mg Liều thăm dò: 1 mg Tổng liều: 3,5-7,5 mg	**Đường tĩnh mạch:** Liều khởi đầu: 0,5-1 mg Liều thăm dò: 0,5-1 mg Tổng liều: < 3,5 mg	**Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 tháng - 5 tuổi:** Liều khởi đầu: 0,05-0,1 mg/kg Tổng liều: < 6 mg **Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 -12 tuổi:** Liều khởi đầu: 0,025-0,05 mg/kg Tổng liều: < 10 mg **Qua đường trực tràng, trẻ > 6 tháng:** 0,3-0,5 mg/kg **Tiêm bắp từ 1-15 tuổi:** 0,05-0,15 mg/kg
Tiền mê	**Tiêm bắp:** 0,07-0,1 mg/kg	**Tiêm bắp:** 0,025-0,05 mg/kg	**Qua đường trực tràng, trẻ > 6 tháng:** 0,3-0,5 mg/kg **Tiêm bắp 1-15 tuổi:** 0,08-0,2 mg/kg

LIỀU DÙNG

Liều chuẩn

Midazolam là thuốc an thần mạnh nên phải thực hiện thăm dò liều và tiêm chậm. Khuyến cáo phải thực hiện thăm dò liều để đạt mức an thần mong muốn và an toàn tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, thể trạng, tuổi và thuốc đang sử dụng đồng thời. Đối với bệnh nhân trên 60 tuổi, bị suy nhược hoặc có bệnh mạn tính và bệnh nhi, liều dùng phải được xác định cẩn thận và lưu ý đến các yếu tố nguy cơ của từng bệnh nhân. Các liều chuẩn được cung cấp theo bảng dưới đây:

Chỉ định	Người lớn < 60 tuổi	Người lớn ≥ 60 tuổi/ suy nhược hoặc có bệnh mạn tính	Trẻ em
An thần tỉnh	**Đường tĩnh mạch:** Liều khởi đầu: 2-2,5 mg Liều thăm dò: 1 mg Tổng liều: 3,5-7,5 mg	**Đường tĩnh mạch:** Liều khởi đầu: 0,5-1 mg Liều thăm dò: 0,5-1 mg Tổng liều: < 3,5 mg	**Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 tháng - 5 tuổi:** Liều khởi đầu: 0,05-0,1 mg/kg Tổng liều: < 6 mg **Đường tĩnh mạch ở bệnh nhân từ 6 - 12 tuổi:** Liều khởi đầu: 0,025-0,05 mg/kg Tổng liều: < 10 mg **Qua đường trực tràng, trẻ > 6 tháng:** 0,3-0,5 mg/kg **Tiêm bắp từ 1-15 tuổi:** 0,05-0,15 mg/kg
Tiền mê	**Đường tĩnh mạch:** liều lặp lại 1-2 mg **Tiêm bắp:** 0,07-0,1 mg/kg	**Đường tĩnh mạch:** Liều khởi đầu: 0,5 mg Tăng tốc độ tiêm từ từ nếu cần. **Tiêm bắp:** 0,025-0,05 mg/kg	**Qua đường trực tràng, trẻ > 6 tháng:** 0,3-0,5 mg/kg **Tiêm bắp 1-15 tuổi:** 0,08-0,2 mg/kg
Cảm ứng mê	**Đường tĩnh mạch:** 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3-0,35 không sử dụng chất	**Đường tĩnh mạch:** 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 không chuẩn mê)	

- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm

Cảm ứng mê	**Đường tĩnh mạch:** 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3-0,35 không sử dụng chất tiền mê)	**Đường tĩnh mạch:** 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 không chuẩn mê)	
Thành phần an thần trong gây mê phối hợp	**Đường tĩnh mạch:** Liều truyền ngắt quãng 0,03-0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục 0,03-0,1 mg/kg/giờ	**Đường tĩnh mạch:** Dùng liều thấp hơn liều khuyến cáo đối với người < 60 tuổi	
An thần trong phòng chăm sóc tích cực	**Đường tĩnh mạch:** Liều tấn công: 0,03-0,3 mg/kg khoảng tăng liều từ 1-2,5 mg Liều duy trì: 0,03-0,2 mg/kg/giờ		**Đường tĩnh mạch:** Trẻ sơ sinh thiếu tháng < 32 tuần thai: 0,03 mg/kg/giờ Trẻ sơ sinh > 32 tuần thai và trẻ em < 6 tháng tuổi: 0,06 mg/kg/giờ Trẻ em > 6 tháng tuổi: Liều tấn công: 0,05-0,2 mg/kg Liều duy trì: 0,06-0,1mg/kg/giờ

- **Cách dùng**

An thần tỉnh

……

Người lớn

Midazolam sử dụng qua đường tĩnh mạch phải được tiêm chậm, tốc độ tiêm khoảng 1 mg trong 30 giây. Ở người lớn dưới 60 tuổi, liều khởi đầu từ 2 đến 2,5 mg truyền trong 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu quá trình điều trị. Có thể sử dụng các

	tiền mê)		
Thành phần an thần trong gây mê phối hợp	**Đường tĩnh mạch:** Liều truyền ngắt quãng 0,03-0,1 mg/kg hoặc truyền liên tục 0,03-0,1 mg/kg/giờ	**Đường tĩnh mạch:** Dùng liều thấp hơn liều khuyến cáo đối với người < 60 tuổi	Thành phần an thần trong gây mê phối hợp
An thần trong phòng chăm sóc tích cực	**Đường tĩnh mạch:** Liều tấn công: 0,03-0,3 mg/kg khoảng tăng liều từ 1-2,5 mg Liều duy trì: 0,03-0,2 mg/kg/giờ		**Đường tĩnh mạch:** Trẻ sơ sinh thiếu tháng < 32 tuần thai: 0,03 mg/kg/giờ Trẻ sơ sinh > 32 tuần thai và trẻ em < 6 tháng tuổi: 0,06 mg/kg/giờ Trẻ em > 6 tháng tuổi: Liều tấn công: 0,05-0,2 mg/kg Liều duy trì: 0,06-0,12 mg/kg/giờ

- **Cách dùng**

An thần tỉnh

……

Người lớn

Midazolam sử dụng qua đường tĩnh mạch phải được tiêm chậm, tốc độ tiêm khoảng 1 mg trong 30 giây. Ở người lớn dưới 60 tuổi, liều khởi đầu từ 2 đến 2,5 mg truyền trong 5 đến 10 phút trước khi bắt đầu quá trình điều trị. Có thể sử dụng

liều 1 mg tiếp theo nếu cần thiết. Tổng liều trung bình là từ 3,5 đến 7,5 mg. Tổng liều lớn hơn 5 mg thường không cần thiết. Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hoặc có bệnh mãn tính, liều khởi đầu từ 0,5 đến 1 mg. Có thể tiêm thêm các liều từ 0,5 đến 1 mg nếu cần thiết. Tổng liều lớn hơn 3,5 mg thường không cần thiết. ***Gây mê*** …… *Người lớn* Khi sử dụng an thần trước phẫu thuật có thể giảm nhẹ trí nhớ về các sự kiện tiền phẫu thuật, liều khuyến cáo đối với người lớn theo bảng phân loại thể trạng bệnh nhân của hiệp hội gây mê hồi sức Mỹ và dưới 60 tuổi là từ 0,07 đến 0,1 mg/kg tiêm bắp. Cần phải giảm liều và điều chỉnh phù hợp theo từng cá nhân khi sử dụng Midazolam cho người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hay bị bệnh mãn tính. Khuyến cáo nên sử dụng liều từ 0,025 đến 0,05 mg/kg qua tiêm bắp. Liều thông thường từ 2 đến 3 mg. *Trẻ em* Sử dụng qua đường trực tràng: Tổng liều Midazolam, thông thường khoảng 0,3 tới 0,5 mg/kg nên được sử dụng 15 đến 30 phút trước khi cảm ứng mê. Dung dịch thuốc trong ống tiêm được bơm vào trực tràng bằng dụng cụ chuyên biệt bằng nhựa gắn vào cuối ống bơm tiêm. Nếu như lượng thể tích quá nhỏ, có thể pha thêm nước để đạt được tổng thể tích là 10 ml. Sử dụng qua đường tiêm bắp: vì tiêm bắp gây đau nhức, đường dùng này chỉ được dùng đến trong những trường hợp ngoại lệ. Nên chọn đường trực tràng. Tuy nhiên liều từ 0,08 đến 0,2 mg/kg sử dụng qua đường tiêm bắp tỏ ra hiệu quả và an toàn. Ở trẻ từ 1 tuổi đến 15 tuổi, có thể sử dụng liều cao hơn người lớn và tỷ lệ với thể trọng. Khuyến cáo không nên sử dụng ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì	các liều 1 mg tiếp theo nếu cần thiết. Tổng liều trung bình là từ 3,5 đến 7,5 mg. Tổng liều lớn hơn 5 mg thường không cần thiết. Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hoặc có bệnh mạn tính, liều khởi đầu từ 0,5 đến 1 mg và dùng trước khi bắt đầu thủ thuật 5-10 phút. Có thể tiêm thêm các liều từ 0,5 đến 1 mg nếu cần thiết. Ở những bệnh nhân này, nồng độ đỉnh đạt đến chậm hơn, cần tiêm midazolam rất chậm và cẩn thận. Tổng liều lớn hơn 3,5 mg thường không cần thiết. ***Gây mê*** …… *Người lớn* Khi sử dụng an thần trước phẫu thuật có thể giảm nhẹ trí nhớ về các sự kiện tiền phẫu thuật, liều khuyến cáo đối với người lớn theo bảng phân loại thể trạng bệnh nhân của hiệp hội gây mê hồi sức Mỹ và dưới 60 tuổi là từ 1-2 mg đường tĩnh mạch và lặp lại liều nếu cần 1-2 mg IV, hoặc 0,07 đến 0,1 mg/kg tiêm bắp. Cần phải giảm liều và điều chỉnh phù hợp theo từng cá nhân khi sử dụng midazolam cho người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân suy nhược hay bị bệnh mạn tính. Khuyến cáo liều khởi đầu đường tĩnh mạch là 0,5 mg và có thể tăng tốc độ tiêm từ từ nếu cần. Khuyến cáo nên sử dụng liều từ 0,025 đến 0,05 mg/kg qua tiêm bắp. Khi chỉ định đồng thời với các thuốc gây nghiện, cần giảm liều midazolam. Liều thông thường từ 2 đến 3 mg. *Trẻ em* <u>Trẻ sơ sinh từ 0 - 6 tháng tuổi</u> Khuyến cáo không nên sử dụng ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi vì chưa có đầy đủ số liệu nghiên cứu. <u>Trẻ trên 6 tháng tuổi</u> Sử dụng qua đường trực tràng: Tổng liều midazolam, thông thường khoảng 0,3 tới 0,5 mg/kg nên được sử dụng 15 đến 30 phút trước khi cảm ứng mê. Dung dịch thuốc trong ống tiêm được bơm vào trực tràng bằng dụng cụ chuyên biệt bằng nhựa gắn vào cuối ống bơm tiêm. Nếu như lượng thể tích quá nhỏ,	

chưa có đầy đủ số liệu nghiên cứu. Ở trẻ em dưới 15 kg thể trọng, khuyến cáo không nên sử dụng Midazolam ở các nồng độ cao hơn 1mg/ml. Các nồng độ cao hơn phải được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml. ***Cảm ứng mê*** *Người lớn* ..... Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hay bị bệnh mãn tính, liều từ 0,1 đến 0,2 mg/kg được sử dụng qua đường tĩnh mạch. Thông thường người lớn trên 60 tuổi không sử dụng tiền mê thì cần liều cao Midazolam hơn để cảm ứng mê, khuyến cáo dùng liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,3 mg/kg. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc suy nhược mà không sử dụng tiền mê thì phải sử dụng liều Midazolam thấp hơn để cảm ứng mê. Thông thường liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,25 mg/kg là đủ. ..... ***An thần trong chăm sóc tích cực*** Mức độ mê mong muốn được thực hiện bằng cách dò liều Midazolam bằng đường truyền liên tục hoặc tiêm nhanh một lần với lượng lớn ngắt quãng, tùy theo yêu cầu lâm sàng, tình trạng thể chất, tuổi và sự phối hợp thuốc (xem phần **Tương tác**). ..... Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 15 kg, không khuyến cáo sử dụng dung dịch midazolam với nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn nên được pha	có thể pha thêm nước để đạt được tổng thể tích là 10 ml. Sử dụng qua đường tiêm bắp: vì tiêm bắp gây đau nhức, đường dùng này chỉ được dùng đến trong những trường hợp ngoại lệ. Nên chọn đường trực tràng. Tuy nhiên liều từ 0,08 đến 0,2 mg/kg sử dụng qua đường tiêm bắp tỏ ra hiệu quả và an toàn. Ở trẻ từ 1 tuổi đến 15 tuổi, có thể sử dụng liều cao hơn người lớn và tỷ lệ với thể trọng. Ở trẻ em dưới 15 kg thể trọng, khuyến cáo không nên sử dụng midazolam ở các nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Các nồng độ cao hơn phải được pha loãng về nồng độ 1 mg/ml. ***Cảm ứng mê*** *Người lớn* ..... Ở người lớn trên 60 tuổi, bệnh nhân bị suy nhược hay bị bệnh mạn tính, liều dùng giảm đáng kể, ví dụ giảm xuống 0,05 – 0,15 mg/kg khi dùng đường tĩnh mạch trong 20 – 30 giây và có tác dụng sau 2 phút. Thông thường người lớn trên 60 tuổi không sử dụng tiền mê thì cần liều cao midazolam hơn để cảm ứng mê, khuyến cáo dùng liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,3 mg/kg. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc suy nhược mà không sử dụng tiền mê thì phải sử dụng liều midazolam thấp hơn để cảm ứng mê. Thông thường liều khởi đầu từ 0,15 đến 0,25 mg/kg là đủ. ..... ***An thần trong chăm sóc tích cực*** Mức độ mê mong muốn được thực hiện bằng cách dò liều midazolam bằng đường truyền liên tục hoặc tiêm bolus ngắt quãng, tùy theo yêu cầu lâm sàng, tình trạng thể chất, tuổi và sự phối hợp thuốc (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). ..... Ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, trẻ sơ sinh đủ tháng và trẻ em dưới 15 kg, không khuyến cáo sử dụng dung dịch midazolam với nồng độ cao hơn 1 mg/ml. Nồng độ cao hơn nên được pha	

loãng về nồng độ 1 mg/ml.	loãng về nồng độ 1 mg/ml. *Trên các đối tượng đặc biệt* Bệnh nhân suy thận Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 10 ml/ phút) dược động học của midazolam liều đơn đường tiêm tĩnh mạch tương tự trên những người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, sau khi truyền kéo dài ở những bệnh nhân cấp cứu, thời gian trung bình có tác dụng an thần ở những bệnh nhân suy thận (thấy được sau khi truyền kéo dài ở những bệnh nhân điều trị cấp cứu) tăng lên do tích lũy α-hydroxymidazolam glucuronide. Không có dữ liệu riêng trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) dùng midazolam để gây mê. Bệnh nhân suy gan Trên bệnh nhân suy gan, giảm thanh thải midazolam qua đường tiêm tĩnh mạch kèm theo tăng thời gian bán thải. Vì thế tác dụng lâm sàng có thể mạnh và kéo dài hơn. Có thể giảm liều midazolam và theo dõi các dấu hiệu sống (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**) Trẻ em Xem thông tin như trên và xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**.	
Hướng dẫn cách sử dụng Thuốc chỉ dùng một lần cho bệnh nhân và nên sử dụng ngay sau khi mở nắp. Không được sử dụng nếu như phát hiện có tiểu phân lạ. Loại bỏ bất cứ phần dung dịch nào chưa sử dụng hết. Khi tiêm truyền liên tục, dung dịch thuốc tiêm Midazolam có thể được pha loãng với tỷ lệ 15 mg Midazolam với 100 – 1000 ml dung dịch sau đây: NaCl 0,9 %; dextrose 5 % và Ringer lactate 10 %.	**Hướng dẫn cách sử dụng** Thuốc chỉ dùng một lần cho bệnh nhân và nên sử dụng ngay sau khi mở nắp. Không được sử dụng nếu như phát hiện có tiểu phân lạ. Loại bỏ bất cứ phần dung dịch nào chưa sử dụng hết. Khi tiêm truyền liên tục, dung dịch thuốc tiêm midazolam có thể được pha loãng với tỷ lệ 15 mg midazolam với 100 – 1000 ml dung dịch sau đây: NaCl 0,9 %; dextrose 5 %; dextrose 10 % và dung dịch Ringer lactate.	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm
Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng Phải có sẵn các phương tiện hồi sức phù hợp khi sử dụng Midazolam, vì việc sử dụng Midazolam qua đường tĩnh mạch có thể làm giảm co thắt cơ tim và gây ngạt thở. Các tác dụng phụ nghiêm trọng về tim mạch, hô hấp hiếm khi xảy ra. Các	**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC** Midazolam cần được chỉ định bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc theo dõi và hỗ trợ chức năng hô hấp, tim mạch và bởi những người được đào tạo đặc biệt trong việc nhận biết và xử lý các tác dụng phụ dự kiến bao gồm hồi sức hô hấp và tim. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng về tim mạch đã được	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm

trường hợp này bao gồm suy hô hấp, ngạt thở, ngừng thở và/hoặc ngừng tim. Các tác dụng phụ này xảy ra khi tốc độ tiêm quá nhanh hoặc tiêm với liều cao. Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn hô hấp và giảm thông khí, do đó phải thực hiện thăm dò liều với từng lượng nhỏ đến khi đạt tác dụng lâm sàng. Tiến hành theo dõi nhịp hô hấp và sự bão hòa ôxy cẩn thận. ..... *Lệ thuộc thuốc* Khi Midazolam được sử dụng để gây an thần trong thời gian dài ở phòng chăm sóc tích cực, có thể gây ra tình trạng lệ thuộc thuốc. Nguy cơ xảy ra lệ thuộc thuốc tỉ lệ thuận với liều sử dụng và thời gian điều trị. ..... *Trẻ em* *Trẻ sơ sinh thiếu tháng và đủ tháng* Có thể xảy ra nguy cơ ngạt thở, khuyến cáo thận trong khi sử dụng ở trẻ sinh non hoặc trước đó bị sinh non. Thận trọng theo dõi nhịp hô hấp và độ bão hòa ôxy. Tránh tiêm nhanh ở trẻ sơ sinh. Các chức năng ở trẻ sơ sinh chưa phát triển đầy đủ nên triệu chứng suy hô hấp có thể kéo dài do tác dụng của midazolam. Xảy ra bất thường về huyết động ở các bệnh nhi có vấn đề tim mạch cũng được ghi nhận, nên tránh tiêm truyền nhanh ở nhóm bệnh nhân này.	báo cáo. Chúng bao gồm suy giảm hô hấp, ngưng thở, ngừng thở và/hoặc ngừng tim. Những sự cố đe dọa tính mạng như vậy có nhiều khả năng xảy ra khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Cần đặc biệt thận trọng khi chỉ định an thần có ý thức ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng hô hấp. *Trẻ em:* Bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi đặc biệt dễ bị tắc nghẽn hô hấp và giảm thông khí, do đó phải thực hiện thăm dò liều với từng lượng nhỏ đến khi đạt tác dụng lâm sàng. Tiến hành theo dõi nhịp hô hấp và sự bão hòa ôxy cẩn thận. ..... *Lệ thuộc thuốc* Khi midazolam được sử dụng để gây an thần trong thời gian dài ở phòng chăm sóc tích cực, có thể gây ra tình trạng lệ thuộc thuốc. Nguy cơ xảy ra lệ thuộc thuốc tỉ lệ thuận với liều sử dụng và thời gian điều trị. Nguy cơ lệ thuộc thuốc cũng cao hơn ở bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu và ma túy (xem mục **Tác dụng không mong muốn**). ..... *Trẻ em* *Trẻ sơ sinh thiếu tháng và đủ tháng* Có thể xảy ra nguy cơ ngạt thở, khuyến cáo thận trong khi sử dụng ở trẻ sinh non hoặc trước đó bị sinh non. Thận trọng theo dõi nhịp hô hấp và độ bão hòa ôxy. Tránh tiêm nhanh ở trẻ sơ sinh. Các chức năng ở trẻ sơ sinh chưa phát triển đầy đủ nên triệu chứng suy hô hấp có thể kéo dài do tác dụng của midazolam. Xảy ra bất thường về huyết động ở các bệnh nhi có vấn đề tim mạch cũng được ghi nhận, nên tránh tiêm truyền nhanh ở nhóm bệnh nhân này. *Trẻ em nhỏ hơn 6 tháng tuổi* Ở nhóm bệnh nhân này, midazolam chỉ được chỉ định an thần trong phòng chăm sóc tích cực. Bệnh nhân nhi dưới 6 tháng đặc biệt dễ bị tắc nghẽn đường	

	thở và giảm thông khí, do đó tăng dần khoảng nhỏ liều dùng để có hiệu quả lâm sàng và phải theo dõi cẩn thận nhịp thở cũng như độ bão hòa oxy. *Sử dụng đồng thời với alcohol/ các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương*: Nên tránh sử dụng đồng thời midazolam với alcohol hoặc/và thuốc ức chế thần kinh trung ương. Việc sử dụng đồng thời như vậy có khả năng làm tăng tác dụng lâm sàng của midazolam, có thể bao gồm trầm cảm nghiêm trọng hoặc suy hô hấp trên lâm sàng (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). *Tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy*: Cũng như các benzodiazepin khác, midazolam nên tránh ở những bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu hoặc ma túy. *Rủi ro khi sử dụng đồng thời với các thuốc opioid*: Sử dụng đồng thời midazolam và các thuốc opioid có thể dẫn đến an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Vì những rủi ro này, việc kê đơn đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan như midazolam với các thuốc opioid nên được dành riêng cho bệnh nhân không có lựa chọn điều trị thay thế. Nếu cần phải kê đơn midazolam đồng thời với các thuốc opioid, liều thấp nhất có hiệu quả nên được sử dụng, và thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt (xem liều khuyến cáo ở mục **Cách dùng, liều dùng**). Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh suy hô hấp và an thần. Nên thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc của họ (nếu có) để biết các triệu chứng này (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). *Tiêu chuẩn xuất viện*: Sau khi dùng midazolam, bệnh nhân chỉ được xuất viện khi được bác sĩ điều trị đồng ý và có người đi kèm. Phải khuyến cáo rằng bệnh nhân cần có người đi kèm khi trở về nhà sau khi xuất viện. Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi ml, vì vậy có thể xem như thuốc 'không có natri'.	

Tương tác Sự chuyển hóa của Midazolam hầu như do isoenzym CYP3A4 thuộc cytochrome P450 (CYP450). Các chất ức chế CYP3A4 (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**) và các thuốc gây cảm ứng, cũng như các thuốc khác (xem bên dưới), có thể dẫn đến sự tương tác thuốc. Chuyển hóa Midazolam xảy ra chuyển hóa bước một, nên khi sử dụng Midazolam bằng đường tiêm về lý thuyết sẽ ít bị ảnh hưởng bởi các tương tác chuyển hóa và các tác dụng phụ liên quan đến lâm sàng sẽ được hạn chế. – Itraconazole, fluconazole và ketoconazole: Việc sử dụng đồng thời Midazolam qua đường uống và một số thuốc kháng nấm nhóm azole (itraconazole, fluconazole, ketoconazole) làm tăng nồng độ Midazolam trong huyết tương và thời gian bán thải kéo dài, dẫn đến làm sai lệch các xét nghiệm tâm thần. Thời gian bán hủy thải tăng khoảng từ 3 đến 8 giờ. – Verapamil và diltiazem: Không có đầy đủ dữ liệu nghiên cứu tương tác trên in vivo giữa Midazolam sử dụng qua đường tĩnh mạch và verapamil hoặc diltiazem. Mặc dù không có tương tác có ý nghĩa về mặt lâm sàng nào được ghi nhận khi sử dụng Midazolam gây an thần nhanh, nên thận trọng nếu như Midazolam sử dụng qua đường tĩnh mạch được kết hợp với verapamil hoặc diltiazem. – Kháng sinh nhóm macrolid: Erythromycin và Clarithromycin Khi sử dụng liều đơn lớn tiêm nhanh để gây an thần, erythromycin không làm tăng hoặc kéo dài tác dụng của Midazolam có ý nghĩa trên lâm sàng, mặc dù độ thanh lọc bị giảm đáng kể đã được ghi nhận. Nên thận trọng nếu như sử dụng Midazolam qua đường tĩnh mạch kết hợp với erythromycin hoặc clarithromycin. Không có sự tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi kết hợp Midazolam với các kháng sinh thuộc nhóm macrolid khác. – Cimetidine và ranitidine: Khi kết hợp cimetidine (ở liều ≥ 800mg/ngày) và Midazolam qua đường tĩnh mạch làm tăng nhẹ nồng độ ổn định của	**TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC** **Tương tác** ***Tương tác dược động học*** Midazolam được chuyển hóa bởi CYP3A4. Các chất ức chế và cảm ứng của CYP3A có khả năng làm tăng và giảm nồng độ midazolam trong huyết tương, và do đó, cần điều chỉnh liều midazolam tương ứng để đạt hiệu quả mong muốn. Các tương tác dược động học của midazolam với các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 rõ rệt hơn khi dùng đường uống so với đường tĩnh mạch, vì CYP3A4 cũng hiện diện ở đường tiêu hóa trên. Đối với đường uống, cả độ thanh thải toàn phần và sinh khả dụng sẽ bị thay đổi trong khi đối với đường tiêm chỉ có độ thanh thải toàn phần bị ảnh hưởng. Sau một liều đơn tiêm tĩnh mạch midazolam, có sự tác động tối đa lên hiệu ứng lâm sàng do sự ức chế của CYP3A4 sẽ nhỏ trong khi thời gian tác dụng có thể kéo dài. Tuy nhiên, sau khi dùng liều kéo dài của midazolam, cả cường độ và thời gian tác dụng sẽ tăng lên khi có sự hiện diện của sự ức chế CYP3A4. Không có nghiên cứu nào có sẵn về sự thích ứng của CYP3A4 trên dược động học của midazolam sau khi tiêm bắp và trực tràng. Người ta cho rằng những tương tác này đối với tiêm trực tràng sẽ ít rõ rệt hơn so với đường uống vì đường tiêu hóa được bỏ qua, trái lại sau khi tiêm bắp thì ảnh hưởng của sự thích ứng của CYP3A4 không khác biệt đáng kể so với tiêm tĩnh mạch. Do đó, nên theo dõi cẩn thận các hiệu ứng lâm sàng và các dấu hiệu sống trong quá trình sử dụng midazolam, xem xét rằng chúng có thể mạnh hơn và kéo dài hơn sau khi dùng đồng thời với một chất ức chế CYP3A4, ngay cả khi chỉ dùng một lần. Chú ý là dùng liều cao hoặc truyền dài hạn midazolam cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, ví dụ: trong thời gian chăm sóc đặc biệt, có thể dẫn đến tác dụng buồn ngủ kéo dài, phục hồi chậm và suy hô hấp, do đó cần điều chỉnh liều. Đối với chất cảm ứng, cần biết rằng quá trình cảm ứng cần vài ngày để đạt được hiệu quả tối đa và cũng cần vài ngày để tiêu tan. Điều trị ngắn hạn với một chất cảm ứng (không	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm

Midazolam trong huyết tương có thể dẫn đến sự phục hồi chậm, trong khi việc phối hợp với ranitidine không bị ảnh hưởng. Các số liệu này cho thấy có thể sử dụng Midazolam qua đường tĩnh mạch kết hợp với cimetidine ở liều thông thường (như 400 mg/ngày) và với ranitidine mà không phải điều chỉnh liều lượng.

– Saquinavir

Khi kết hợp đồng thời một liều đơn Midazolam 0,05 mg/kg qua đường tĩnh mạch sau 3 hay 5 ngày sử dụng saquinavir (liều 1200 mg/3 lần/ngày) cho 12 người tình nguyện khỏe mạnh đã làm giảm độ thanh lọc Midazolam vào khoảng 56 % và gia tăng thời gian bán thải lên từ 4,1 giờ đến 9,5 giờ.

Do đó, liều đơn lớn Midazolam tiêm nhanh qua đường tĩnh mạch có thể kết hợp với saquinavir. Tuy nhiên, trong khi truyền Midazolam thời gian dài, khuyến cáo nên giảm tổng liều để tránh chậm sự hồi phục (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng**).

– Các thuốc ức chế protease: ritonavir, indinavir, nelfinavir và amprenavir

Không có các nghiên cứu in vivo về tương tác giữa Midazolam qua đường tĩnh mạch và các thuốc ức chế protease khác. Saquinavir có khả năng ức chế CYP3A4 yếu nhất trong tất cả các thuốc ức chế protease, do đó khi kết hợp đồng thời với các thuốc ức chế protease khác ngoài saquinavir phải giảm liều Midazolam khi sử dụng truyền dịch trong thời gian dài.

– Các thuốc ức chế thần kinh trung ương:

Các thuốc an thần có khả năng tăng cường các tác dụng của Midazolam.

Các nhóm thuốc ức chế thần kinh trung ương bao gồm nhóm opiate (khi được sử dụng như là thuốc giảm đau, trị ho hoặc dùng để điều trị thay thế), chống loạn thần, các thuốc nhóm benzodiazepine được sử dụng giải lo âu, gây ngủ, chống trầm cảm, kháng histamin và thuốc hạ huyết áp tác động lên hệ thần kinh trung ương.

Phải chú đến tác dụng hiệp lực khi Midazolam sử dụng kết hợp với các thuốc an thần khác.

Hơn nữa, phải theo dõi tình trạng suy hô hấp khi kết hợp với các thuốc thuộc nhóm opiate, phenobarbital hoặc benzodiazepine.

Còn có thể làm tăng tác dụng an thần của Midazolam. Nên giống như điều trị vài ngày với một chất cảm ứng) được dự kiến sẽ dẫn đến tương tác thuốc ít rõ ràng hơn với midazolam. Tuy nhiên, đối với các chất kích thích mạnh, một cảm ứng thích hợp ngay cả sau khi điều trị ngắn hạn không thể được loại trừ.

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

Những thuốc ức chế CYP3A

<u>Thuốc kháng nấm nhóm Azole</u>

- Ketoconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch gấp 5 lần trong khi thời gian bán hủy tăng gấp 3 lần. Nếu phải tiêm midazolam cùng với thuốc ức chế CYP3A mạnh như ketoconazole, cần được thực hiện trong một đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) hoặc cơ sở có trang thiết bị tương tự mà được đảm bảo giám sát lâm sàng chặt chẽ và quản lý y tế phù hợp trong trường hợp suy hô hấp và/hoặc an thần kéo dài. Nên cân nhắc liều gây choáng và việc điều chỉnh liều, đặc biệt nếu dùng nhiều hơn một liều IV đơn midazolam. Đề xuất tương tự cũng có thể áp dụng cho các thuốc kháng nấm nhóm azole khác. Đã có các báo cáo các thuốc này làm tăng tác dụng an thần của midazolam IV, mặc dù ít hơn.
- Voriconazole làm tăng nồng độ midazolam dùng đường tĩnh mạch (trong huyết tương) gấp 3 lần trong khi thời gian bán thải tăng khoảng 3 lần.
- Fluconazole và itraconazole đều làm tăng 2-3 lần nồng độ trong huyết tương của midazolam khi dùng đường tĩnh mạch đồng thời tăng thời gian bán hủy lên 2,4 lần đối với itraconazole và 1,5 lần đối với fluconazole.
- Posaconazole làm tăng khoảng 2 lần nồng độ trong huyết tương của midazolam khi dùng đường tĩnh mạch.

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

Thuốc này không được chỉ định đường uống.

<u>Kháng sinh nhóm macrolide</u>

- Erythromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam khi dùng đường tĩnh mạch khoảng 1.6 - 2 lần

tránh tuyệt đối dùng thức uống có cồn trong trường hợp sử dụng Midazolam. Các tương tác khác: khi sử dụng Midazolam qua đường tĩnh mạch làm giảm nồng độ tối thiểu ở phế nang của các thuốc gây mê qua đường khí dung khi dùng gây mê toàn thân.	đồng thời tăng thời gian bán hủy của midazolam lên 1,5-1,8 lần. - Clarithromycin làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam lên 2,5 lần đồng thời tăng thời gian bán hủy của midazolam lên 1,5–2 lần. *Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống* - Roxithromycin: Trong khi không có đủ thông tin về roxithromycin đối với midazolam dùng đường tĩnh mạch, có ảnh hưởng nhẹ lên thời gian bán thải của midazolam đường uống, tăng khoảng 30%, cho thấy tác dụng của roxithromycin đối với midazolam dùng đường tĩnh mạch có thể rất nhỏ. <u>Thuốc ức chế protease HIV</u> - Saquinavir và các chất ức chế protease HIV khác: Dùng đồng thời với các chất ức chế protease có thể làm tăng nhiều nồng độ của midazolam. Khi phối hợp với ritonavir-lopinavir tăng cường, nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch tăng 5,4 lần, đồng thời tăng thời gian bán thải. Nếu midazolam đường tiêm được dùng chung với các chất ức chế protease HIV, việc thiết lập điều trị nên theo mô tả trong phần trên giống như thuốc kháng nấm azole, ketoconazole. *Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống* Dựa trên dữ liệu cho các chất ức chế CYP3A4 khác, nồng độ trong huyết tương của midazolam dự kiến cao hơn đáng kể khi midazolam được dùng đường uống. Do đó các chất ức chế protease không nên được dùng chung với midazolam dùng đường uống. <u>Thuốc chen kênh canxi</u> - Diltiazem: Một liều đơn diltiazem làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch khoảng 25% và thời gian bán hủy được kéo dài 43%. *Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống* - Verapamil / diltiazem làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống tương ứng lên 3 và 4 lần. Thời gian bán hủy của midazolam tăng tương ứng 41% và 49%.	

	Các loại thuốc khác - Atorvastatin cho thấy làm tăng 1,4 lần nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường tĩnh mạch so với nhóm chứng. *Thông tin bổ sung từ midazolam uống* - Nefazodone làm tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường uống 4,6 lần và tăng thời gian bán thải 1,6 lần. - Aprepitant làm gia tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam dùng đường uống gấp 3,3 lần sau 80 mg / ngày đồng thời tăng thời gian bán thải khoảng 2 lần. Thuốc cảm ứng CYP3A - Rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam qua đường tĩnh mạch khoảng 60% sau 7 ngày dùng rifampicin 600 mg 1 lần/ngày. Thời gian bán thải giảm khoảng 50-60%. *Thông tin bổ sung từ midazolam đường uống* - Rifampicin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống 96% ở các đối tượng khỏe mạnh và gần như hoàn toàn mất đi tác dụng về tâm thần. - Carbamazepine/ phenytoin: liều lặp lại của carbamazepin hoặc phenytoin làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam đường uống lên đến 90% và rút ngắn thời gian bán thải lên đến 60%. - Efavirenz: Làm tăng gấp 5 lần tỷ lệ chất chuyển hóa qua CYP3A4 là α-hydroxymidazolam so với midazolam khẳng định tác dụng gây cảm ứng CYP3A4 của nó. Thuốc thảo dược - St John's Wort làm giảm nồng độ trong huyết tương của midazolam khoảng 20-40% đồng thời làm giảm thời gian bán thải khoảng 15 - 17%. Tùy thuộc vào chiết xuất Wort St John cụ thể, tác dụng gây cảm ứng CYP3A4 có thể thay đổi ***Tương tác dược lực học (DDI)*** Chỉ định đồng thời midazolam với các thuốc an thần / thuốc	

	ngủ khác và thuốc ức chế thần kinh trung ương, bao gồm rượu, có thể dẫn đến tăng tác dụng an thần và suy hô hấp. Các ví dụ bao gồm các dẫn xuất opiates (được sử dụng như thuốc giảm đau, thuốc chống ho hoặc phương pháp điều trị thay thế), thuốc chống loạn thần, các thuốc benzodiazepin khác được sử dụng như thuốc an thần hoặc thuốc ngủ, các barbiturate, propofol, ketamine, etomidate; thuốc chống trầm cảm an thần, thuốc kháng histamin H1 thuốc hạ huyết áp tác động trung tâm. Rượu có thể làm tăng đáng kể tác dụng an thần của midazolam. Bệnh nhân nên tránh uống rượu trong trường hợp sử dụng midazolam (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Midazolam làm giảm nồng độ tối thiểu trong phế nang (MAC) của thuốc gây mê đường hô hấp. Thuốc opioid: việc sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các loại thuốc liên quan như midazolam với opioid làm tăng nguy cơ gây mê, suy hô hấp, hôn mê và tử vong do tác dụng phụ trầm cảm của các chất ức chế thần kinh trung ương. Liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời nên hạn chế (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).	
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN Các tác dụng không mong muốn sau đây được ghi nhận (rất hiếm) xảy ra khi tiêm Midazolam: *Rối loạn về da:* phát ban, mề đay, ngứa. *Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi và các rối loạn tâm thần:* tình trạng ngủ lơ mơ và an thần kéo dài, giảm lanh lợi, nhầm lẫn, khoan khoái, ảo giác, mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt, mất điều hòa, an thần hậu phẫu, chứng quên thuận chiều, sự kéo dài các triệu chứng này liên quan trực tiếp đến liều đã sử dụng. Chứng quên thuận chiều có thể xuất hiện kéo dài và đã có báo cáo một vài trường hợp riêng lẻ về chứng quên thuận chiều kéo dài. Đã có báo cáo về các phản ứng nghịch phát như kích động, các	**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC** Dưới đây là những tác dụng không mong muốn đã được báo cáo khi dùng đường tiêm midazolam. Tần suất gặp phải tác dụng không mong muốn được quy định như bảng dưới đây: Rất thường gặp ≥ 1/10 Thường gặp ≥ 1/100 - < 1/10 Ít gặp ≥ 1/1,000 - < 1/100 Hiếm gặp ≥ 1/10,000 - < 1/1,000 Rất hiếm gặp < 1/10,000 Không rõ Không thể ước lượng được từ dữ liệu có sẵn <u>Rối loạn hệ miễn dịch:</u> *Không rõ* Phản ứng quá mẫn (phản ứng trên da, phản ứng trên tim mạch, co thắt phế quản), sốc phản vệ.	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm

cử động không kiểm soát (bao gồm chứng co cứng/giật run và run cơ), hiếu động, giận dữ, cáu gắt, hiếu chiến, kích động kịch phát và hành hung đặc biệt xảy ra ở trẻ em và người lớn tuổi. Đã có báo cáo về chứng co giật thường xảy ra ở các trẻ sinh thiếu tháng và trẻ sơ sinh đủ tháng. Việc sử dụng Midazolam – ngay cả ở các liều điều trị - có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc sau khi truyền qua đường tĩnh mạch kéo dài, việc ngưng đột ngột có thể xảy ra hội chứng ngưng thuốc bao gồm cả các chứng co giật do ngưng thuốc. *Các rối loạn về đường tiêu hóa:* buồn nôn, nôn mửa, nấc cục, táo bón, khô miệng. *Các rối loạn về tim mạch, hô hấp:* nguy cơ xảy ra các bất lợi nghiêm trọng về tim mạch và hô hấp: suy hô hấp, ngạt thở, ngưng thở và/hoặc ngưng tim, giảm huyết áp, thay đổi nhịp tim, giãn mạch, khó thở, co thắt thanh quản. Các nguy cơ tử vong có khả năng xảy ra ở người lớn trên 60 tuổi và những người có tiền sử bị suy giảm hô hấp hay suy chức năng tim, đặc biệt khi tiêm quá nhanh hoặc sử dụng liều cao (xem **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng trong sử dụng**). *Các rối loạn toàn thân:* các phản ứng quá mẫn toàn thân: phản ứng trên da, phản ứng tim mạch, co thắt phế quản, sốc phản vệ. *Rối loạn tại chỗ tiêm:* ban đỏ và đau ở chỗ tiêm, viêm tĩnh mạch huyết khối, huyết khối.	<u>Rối loạn tâm thần</u> *Không rõ* Trạng thái hoang mang, tâm trạng hưng phấn, ảo giác, mê sảng. Các phản ứng như kích động, cử động không tự nguyện (bao gồm co cứng/co giật và run cơ), hiếu động thái quá, thù địch, phản ứng giận dữ, hung hăng, kích động và kích động kịch phát đã được báo cáo, đặc biệt là ở trẻ em và người già. Sự phụ thuộc: Sử dụng midazolam ngay cả ở liều điều trị có thể dẫn đến sự phát triển của sự phụ thuộc về thể chất. Sau khi tiêm tĩnh mạch kéo dài, ngừng dùng, đặc biệt là ngừng đột ngột, có thể kèm theo các triệu chứng cai nghiện bao gồm co giật rút (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). <u>Rối loạn hệ thần kinh:</u> *Không rõ* An thần kéo dài, giảm tỉnh táo, buồn ngủ, nhức đầu, chóng mặt, mất điều hòa, an thần sau phẫu thuật, mất trí nhớ thuận chiều, thời gian của tác dụng có liên quan trực tiếp đến liều dùng. Chứng mất trí nhớ thuận chiều vẫn có thể xuất hiện vào cuối quy trình và trong các trường hợp riêng biệt, chứng mất trí nhớ kéo dài đã được báo cáo. Co giật đã được báo cáo ở trẻ sinh non và trẻ sơ sinh. <u>Rối loạn trên tim:</u> *Không rõ* Các phản ứng có hại về tim mạch nghiêm trọng đã xảy ra. Bao gồm ngừng tim, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, giãn mạch. Các sự cố đe dọa đến tính mạng có nhiều khả năng xảy ra ở người lớn trên 60 tuổi và những người có suy hô hấp hoặc suy giảm chức năng tim, đặc biệt khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). <u>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:</u> *Không rõ* Các tác dụng phụ nặng trên tim bao gồm suy hô hấp, ngưng	

	thở, ngừng thở, khó thở, co thắt thanh quản đã được báo cáo. Các sự cố đe dọa đến tính mạng có nhiều khả năng xảy ra ở người lớn trên 60 tuổi và những người có suy hô hấp hoặc suy giảm chức năng tim, đặc biệt khi tiêm quá nhanh hoặc khi dùng liều cao (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Nấc cục. <u>Rối loạn hệ tiêu hóa:</u> *Không rõ* Buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng. <u>Rối loạn da và mô dưới da:</u> *Không rõ* Phát ban nổi mề đay da, ngứa <u>Rối loạn chung và tại vị trí tiêm:</u> *Không rõ* Mệt mỏi, ban đỏ và đau tại chỗ tiêm, viêm tắc tĩnh mạch, huyết khối. <u>Chấn thương, ngộ độc và biến chứng:</u> *Không rõ* Nguy cơ té ngã và gãy xương tăng lên đã được ghi nhận ở người dùng benzodiazepine cao tuổi. **Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc**	
Quá liều *Các triệu chứng* Các triệu chứng quá liều chủ yếu là tăng quá mức cường độ của tác dụng dược lý; ngủ lơ mơ, nhầm lẫn, ngủ lịm và giãn cơ hoặc kích động nghịch phát. Các triệu chứng nghiêm trọng hơn gồm mất phản xạ, giảm huyết áp, suy tim hô hấp, ngạt thở và hôn mê.	**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ** **Các triệu chứng** Giống như các thuốc benzodiazepin khác, midazolam thường gây buồn ngủ, mất điều hòa, nói lắp và rung giật nhãn cầu. Quá liều midazolam hiếm khi đe dọa đến tính mạng nếu thuốc được dùng đơn lẻ, nhưng có thể dẫn đến chứng mất phản xạ, ngừng thở, hạ huyết áp, suy tim và trong những trường hợp hiếm sẽ dẫn đến hôn mê. Hôn mê, nếu có, thường xảy ra trong vài giờ nhưng có thể kéo dài hơn và theo chu kỳ, đặc biệt là ở những bệnh nhân cao tuổi. Tác dụng ức chế hô hấp do benzodiazepine nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân bị bệnh	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm

Điều trị Trong phần lớn các trường hợp chỉ cần theo dõi các chức năng sống còn. Trong việc điều trị quá liều, cần quan tâm đặc biệt đến các chức năng hô hấp và tim mạch ở phòng chăm sóc tích cực. Các chất đối kháng với bezodiazepine như flumazenil được chỉ định trong trường hợp ngộ độc nặng kèm theo hôn mê và suy hô hấp. Cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng flumazenil khi ngộ độc nhiều thuốc sử dụng đồng thời và ở các bệnh nhân động kinh đã được điều trị bằng benzodiazepine. Không nên sử dụng flumazenil cho các bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc gây động kinh, hoặc bệnh nhân có các bất thường trên điện tâm đồ (khoảng QRS hoặc QT kéo dài).	hô hấp. Các benzodiazepin làm tăng tác dụng của các chất ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm alcohol. **Điều trị** Theo dõi các dấu hiệu quan trọng của bệnh nhân và tiến hành các biện pháp hỗ trợ được chỉ định theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Trong trường hợp đặc biệt, có thể cần điều trị triệu chứng cho các triệu chứng tim mạch hoặc hệ thần kinh trung ương. Nếu lỡ nuốt bằng miệng thì cần ngăn chặn sự hấp thu bằng phương pháp thích hợp, ví dụ: điều trị trong 1-2 giờ với than hoạt tính. Nếu dùng than hoạt tính, việc bảo vệ đường hô hấp là bắt buộc đối với bệnh nhân buồn ngủ. Trong trường hợp đã nuốt vào bụng, có thể cân nhắc việc rửa dạ dày, tuy nhiên đây không phải là biện pháp thường dùng. Nếu bệnh trầm cảm thần kinh trung ương nghiêm trọng, hãy xem xét việc sử dụng flumazenil, một chất đối kháng benzodiazepine. Chỉ dùng thuốc này dưới các điều kiện theo dõi chặt chẽ. Nó có thời gian bán thải ngắn (khoảng một giờ), do đó bệnh nhân dùng flumazenil sẽ cần được theo dõi sau khi tác dụng của nó suy giảm. Flumazenil được sử dụng hết sức thận trọng khi có thuốc làm giảm ngưỡng co giật (ví dụ như thuốc chống trầm cảm ba vòng). Tham khảo thông tin kê toa cho flumazenil để biết thêm thông tin về việc sử dụng đúng loại thuốc này.	
Trình bày riêng mục **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC** và mục **KHÔNG TƯƠNG THÍCH**	Sắp xếp lại mục **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC**	- Theo thông tư 01/2018/TT-BYT

Dược lực học Midazolam là một dẫn xuất thuộc nhóm imidazobenzodiazepine. Khi ở dạng base, Midazolam là một chất thân dầu và ít hòa tan trong nước. Nhóm nitơ ở vị trí 2 của vòng imidazobenzodiazepine có thể phản ứng với acid để tạo các dạng muối hòa tan trong nước. Điều này tạo ra dung dịch thuốc tiêm có tính ổn định và có sinh khả dụng tốt hơn. Thời gian tác động của Midazolam ngắn do chuyển hóa nhanh. Midazolam có tác dụng an thần và gây ngủ mạnh. Midazolam cũng có tác dụng giải lo âu, chống co giật và giãn cơ. Sau khi sử dụng qua đường tiêm bắp hoặc qua đường tĩnh mạch, triệu chứng quên thuận chiều trong thời gian ngắn có thể xảy ra.	**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC** Nhóm dược lý: Nhóm an thần và thuốc ngủ (dẫn xuất nhóm benzodiazepine) Mã ATC: N05CD08 Midazolam là một dẫn xuất thuộc nhóm imidazobenzodiazepine. Khi ở dạng base, midazolam là một chất ưa béo và ít hòa tan trong nước. Nhóm nitơ ở vị trí 2 của vòng imidazobenzodiazepine có thể phản ứng với acid để tạo các dạng muối hòa tan trong nước. Điều này tạo ra dung dịch thuốc tiêm có tính ổn định và có sinh khả dụng tốt hơn. Thời gian tác động của midazolam ngắn do chuyển hóa nhanh. Midazolam có tác dụng an thần và gây ngủ mạnh. Midazolam cũng có tác dụng giải lo âu, chống co giật và giãn cơ. Sau khi sử dụng qua đường tiêm bắp hoặc qua đường tĩnh mạch, triệu chứng quên thuận chiều trong thời gian ngắn có thể xảy ra (bệnh nhân không nhớ các sự kiện xảy ra trong lúc thuốc có tác dụng tối đa).	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm
Dược động học ..... *Chuyển hóa* Midazolam bị đào thải hoàn toàn dưới dạng biến đổi. Khoảng 30 – 60 % liều sử dụng được chuyển hóa qua gan.	**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC** ..... *Chuyển hóa* Midazolam bị đào thải hoàn toàn dưới dạng biến đổi sinh học. Khoảng 30 – 60 % liều sử dụng được chuyển hóa qua gan. Midazolam được hydroxyl hóa bởi các isozyme của cytochrome P4503A4 và là chất chủ yếu bài tiết qua đường niệu và chất chuyển hóa trong huyết tương chính là alpha-hydroxymidazolam. Nồng độ alpha-hydroxymidazolam trong huyết tương là 12% so với midazolam. Alpha-hydroxymidazolam là một chất có tác dụng dược lý, nhưng chỉ đóng góp tối thiểu (khoảng 10%) tác dụng của midazolam dùng qua đường tĩnh mạch.	- Cập nhật theo thông tin từ chủ sở hữu sản phẩm
Bao bì đóng gói Ống thủy tinh không màu (thủy tinh loại 1) chứa 1 ml. Hộp 5 hoặc 10 ống mỗi ống 1 ml.	**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI** Ống thủy tinh không màu (thủy tinh loại 1) chứa 1 ml Hộp 10 ống x 1 ml	- Chỉnh sửa lại để thống nhất trong toàn hồ sơ

Hạn dùng 36 tháng kể từ ngày sản xuất. *Hạn dùng sau khi pha loãng:* Độ ổn định của các dung dịch pha loãng ổn định về mặt lý hóa trong vòng 72 giờ ở 25°C (xem **Hướng dẫn cách sử dụng**). Sản phẩm pha loãng nên sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi dùng thuộc trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không kéo dài hơn 24 giờ ở 2 đến 8°C, trừ khi sự pha loãng được tiến hành trong các điều kiện có kiểm soát và chứng minh vô khuẩn.	**HẠN DÙNG** **Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất **Hạn dùng sau khi pha loãng:** Độ ổn định của các dung dịch pha loãng ổn định về mặt lý hóa trong vòng 72 giờ ở 25°C (xem **Hướng dẫn cách sử dụng**). Theo quan điểm vi sinh, nên sử dụng ngay sản phẩm sau khi pha loãng. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi dùng thuộc trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không kéo dài hơn 24 giờ ở 2 đến 8°C, trừ khi sự pha loãng được tiến hành trong các điều kiện có kiểm soát và chứng minh vô khuẩn.	- Ghi chi tiết thông tin hạn dùng
TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất	**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG** Tiêu chuẩn cơ sở	- Theo thông tư 01/2018/TT-BYT
NHÀ SẢN XUẤT **hameln pharmaceuticals gmbh** Langes Feld 13, 31789 Hameln, Đức	**CƠ SỞ SẢN XUẤT** **Siegfried Hameln GmbH** Langes Feld 13, 31789 Hameln, Đức	- Cập nhật tên nhà sản xuất thay đổi đã được duyệt là Siegfried Hameln GmbH
CHỦ SỞ HỮU GIẤY PHÉP LƯU HÀNH **Công ty TNHH Bình Việt Đức (Bivid Co. Ltd)** 62/36 Trương Công Định, phường 14, Quận Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam	**CƠ SỞ ĐĂNG KÝ** **Công ty TNHH Bình Việt Đức (Bivid Co., Ltd)** 62/36 Trương Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam	- Chỉnh sửa lại để thống nhất trong toàn hồ sơ

Các nội dung khác của hướng dẫn sử dụng thuốc ngoài những nội dung thay đổi trên: không thay đổi so với hướng dẫn sử dụng đã được duyệt