

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{T/C}**MIDAZOLAM INJECTABLE**

Midazolam injectable

Solution stérile, 1 mg / mL et 5 mg / mL, intramusculaire, intraveineuse

USP

Benzodiazépine

Prémédication / Sédatif / Anesthésique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date d'autorisation initiale :
24 octobre 2000

Date de révision :
4 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 260430

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2022-07
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2022-07
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2022-07
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Dépendance/Tolérance	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Chutes et fractures	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Ophtalmologique	2022-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2022-07

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	10
4.3 Reconstitution.....	14
4.4 Administration	14

4.5	Dose oubliée	16
5	SURDOSAGE	16
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	17
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	17
7.1	Populations particulières	22
7.1.1	Femmes enceintes	22
7.1.2	Allaitement	22
7.1.3	Enfants	22
7.1.4	Personnes âgées	23
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	23
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	23
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	24
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	25
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	25
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants.....	26
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	27
9.1	Interactions médicamenteuses graves	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.3	Interactions médicament-comportement	28
9.4	Interactions médicament-médicament	29
9.5	Interactions médicament-aliment	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
10.1	Mode d'action.....	31
10.2	Pharmacodynamie	32
10.3	Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	37
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	37
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		38
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	38

14	ESSAIS CLINIQUES	39
15	MICROBIOLOGIE	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	46
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	47

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le Midazolam injectable (midazolam) est indiqué comme :

- prémédication intramusculaire avant les interventions chirurgicales ou diagnostiques;
- agent intraveineux pour les patients qui ont besoin de sédation, d'un effet anxiolytique et d'amnésie avant et pendant de courtes procédures endoscopiques ou diagnostiques et une cardioversion électrique;
- agent intraveineux de substitution pour l'induction de l'anesthésie;
- perfusion intraveineuse continue chez des patients intubés et ventilés mécaniquement nécessitant une sédation à l'unité de soins intensifs (USI).

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada a autorisé une indication pour usage pédiatrique de Midazolam injectable pour :

- la sédation, l'effet anxiolytique et/ou l'amnésie pourraient être nécessaires pour des procédures diagnostiques ou thérapeutiques;
- la préanesthésie;
- composante de l'anesthésie lors de chirurgies, ou pendant le traitement dans un contexte de soins critiques.

(Voir [4.1 Considérations posologiques](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [7.1.3 Enfants](#))

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 55 ans) : Les données suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. La sédation intraveineuse avec le Midazolam injectable est contre-indiquée chez les patients âgés ou affaiblis en dehors du contexte des soins intensifs. Pour les autres utilisations, une surveillance accrue est recommandée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4.1 considérations posologiques](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le Midazolam injectable est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à ce médicament ou aux benzodiazépines, ou à un ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicamenteux ou tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);

- une insuffisance pulmonaire aiguë;
- une maladie pulmonaire obstructive chronique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#));
- un glaucome aigu à angle étroit.

Le Midazolam injectable est contre-indiqué pour l'administration intrathécale ou épidurale en raison de la présence de l'agent de conservation alcool benzylique dans la forme posologique (voir [4.4 Administration](#)).

Une sédation intraveineuse avec le Midazolam injectable est contre-indiquée chez :

- les patients âgés ou affaiblis à l'extérieur du contexte de l'USI
- les patients qui ne sont pas suffisamment alertes pour répondre de manière appropriée aux demandes verbales.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Graves événements cardiorespiratoires

De graves événements cardiorespiratoires se sont produits. Ils comprennent la dépression respiratoire, l'apnée, l'arrêt respiratoire et/ou l'arrêt cardiaque, qui entraînent parfois un décès.

Le Midazolam injectable ne doit jamais être utilisé avant que la dose ne soit individualisée. Il faut s'assurer que de l'oxygène soit à la portée de la main, ainsi que d'autres médicaments appropriés, les équipements nécessaires pour la réanimation, le dégagement des voies respiratoires et le soutien de la ventilation et de la fonction cardiaque, avant l'utilisation du midazolam par voie intraveineuse, quelle que soit la dose.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour qu'on puisse relever les premiers signes d'hypoventilation ou d'apnée, qui peuvent mener à une hypoxie ou à un arrêt cardiaque, à moins que les mesures correctives appropriées ne soient prises. Il faut continuer de surveiller les signes vitaux pendant la période de rétablissement. Les agonistes opioïdes et d'autres sédatifs ajoutent à la dépression respiratoire induite par le midazolam.

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

L'utilisation de benzodiazépines, incluant le Midazolam injectable, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire le Midazolam injectable.
- Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.

- Le Midazolam injectable doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme le Midazolam injectable, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de Midazolam injectable.
- Mettre fin au traitement par le Midazolam injectable en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite.

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#))

Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes

L'utilisation concomitante de Midazolam injectable et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

- Le Midazolam injectable doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible. L'utilisation à long terme du Midazolam injectable doit être évitée.
- La posologie du midazolam doit être individualisée avec soin.
- Comme c'est le cas d'autres sédatifs, il y a une grande variabilité entre les patients pour ce qui est des besoins posologiques en midazolam, et ces besoins peuvent aussi changer avec le temps.
- Les doses utilisées pour la sédation par voie intraveineuse doivent toujours être limitées aux faibles niveaux spéciaux recommandés et une attention particulière doit être accordée à la sélection et à l'exclusion des patients qui pourraient être particulièrement vulnérables aux réactions cardiaques et respiratoires indésirables.
- La posologie du midazolam doit ultérieurement être ajustée selon le type et la quantité de prémédication utilisée.
- À l'extérieur de l'USI, le midazolam ne doit pas être administré chez des patients en état de choc, de coma ou d'intoxication alcoolique aiguë, d'insuffisance rénale ou présentant une grave dépression des signes vitaux.

- Des réactions comme une agitation, des mouvements involontaires, une hyperactivité et une combativité ont été signalées. Si de telles réactions se produisent, la réponse à chaque dose de midazolam et à tous les autres médicaments, y compris les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant de poursuivre l'administration du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires](#)).

Personnes âgées :

- Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).
- Chez les personnes âgées, une surveillance accrue est recommandée.
- Une surveillance attentive et une administration lente sont essentielles si le médicament est utilisé chez les personnes âgées ou les personnes affaiblies.
- Des doses excessives ou une administration rapide ou en bolus IV unique peuvent entraîner une dépression et/ou un arrêt respiratoires, surtout chez les patients âgés ou affaiblis (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Enfants :

- En tant que groupe, les enfants ont en général besoin de doses plus élevées de midazolam que les adultes, et les jeunes enfants pourraient avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).
- Chez les enfants obèses, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel idéal.
- Lorsque le midazolam est administré en parallèle avec des opioïdes ou d'autres sédatifs, le potentiel de dépression respiratoire ou d'obstruction des voies respiratoires augmente. Pour assurer une observation adéquate d'un patient (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Le midazolam ne doit pas être administré par injection rapide chez les nouveau-nés. Une grave hypotension et des convulsions ont été signalées à la suite d'une administration intraveineuse rapide, surtout avec l'usage concomitant du fentanyl (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Prémédication intramusculaire

- Pour une administration par voie intramusculaire, le Midazolam injectable doit être injecté profondément dans une grande masse musculaire. Le midazolam doit être administré en tant qu'agent d'induction uniquement par une personne apte à administrer une anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, d'effet anxiolytique et d'amnésie uniquement en présence d'un personnel apte à détecter rapidement l'hypoventilation, à dégager les voies respiratoires et à assurer un soutien à la ventilation. L'équipement nécessaire et les médicaments appropriés doivent être à la portée de la main pour assurer la sûreté des procédures impliquées et le maintien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Personnes âgées :

- Le midazolam peut être administré de façon concomitante avec le sulfate d'atropine ou le bromhydrate de scopolamine. Il faut réduire la dose de midazolam lorsqu'il est administré avec un opioïde (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Enfants :

- On ne devrait pas mélanger le midazolam et un opioïde pour fabriquer une prémédication; cependant, si une telle prémédication est nécessaire, une observation constante est recommandée. Si les deux médicaments sont requis, la dose initiale de chacun doit être réduite, et le deuxième agent doit être administré par voie intraveineuse à l'arrivée du patient sur les lieux de la procédure (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Sédation intraveineuse

- Le Midazolam injectable pour la sédation par voie intraveineuse, avant et pendant de courtes procédures endoscopiques ou diagnostiques et la cardioversion électrique, doit toujours se faire lentement (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4.4 Administration](#)). Des injections par voie intraveineuse rapides peuvent causer une dépression respiratoire ou de l'apnée, qui requièrent une assistance respiratoire ou une ventilation contrôlée.
- La dose initiale et toutes doses subséquentes doivent toujours être titrées lentement; elles doivent être administrées en 2 à 3 minutes et il faut prévoir environ 2 minutes pour évaluer complètement l'effet sédatif. Afin de faciliter une injection plus lente, il est recommandé d'utiliser la formulation à 1 mg/mL ou de diluer la formulation à 1 mg/mL ou à 5 mg/mL.
- Le midazolam peut être utilisé seul ou en association avec un opioïde immédiatement avant l'intervention, avec des doses complémentaires pour maintenir le niveau désiré de sédation pendant toute la durée de l'intervention. Pour des procédures perorales, on recommande l'utilisation d'un anesthésique topique approprié. Pendant les bronchoscopies diagnostiques de routine, sans atteinte à la fonction respiratoire, on recommande l'utilisation d'un opioïde en tant que prémédication.
- Quand il est utilisé par voie intraveineuse en tant que sédatif, anxiolytique et agent d'amnésie pour de courtes procédures endoscopiques ou d'autres courtes procédures diagnostiques, la psychosédation désirée peut normalement être atteinte en 3 à 6 minutes, selon la dose administrée et si une prémédication opioïde a été utilisée ou non de façon concomitante.
- La dose de Midazolam injectable doit être réduite chez les patients ayant reçu une prémédication opioïde ou d'autres agents sédatifs, y compris le midazolam (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Enfants :

- Chez les enfants, les doses de sédatifs doivent être calculées en mg/kg, et les doses initiales et toutes doses subséquentes doivent toujours être ajustées lentement (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Induction intraveineuse de l'anesthésie

- Pour l'induction de l'anesthésie générale chez des patients en santé, la dose initiale doit être administrée en 20 à 30 secondes pour avoir un effet optimal. Il faut attendre environ 2 minutes pour constater l'effet de la dose. Il faut faire preuve d'extrême prudence pour éviter une injection intra-artérielle ou une extravasation.
- L'induction de l'anesthésie avec du midazolam se produit dans un délai d'environ 1,5 minute après l'administration d'une prémédication opioïde et en 2 minutes ou plus avec ou sans prémédication non opioïde. La durée de l'effet d'induction de l'anesthésie dépend en général de la dose.

Sédation en USI

- La dose et le débit de perfusion doivent être ajustés individuellement pour obtenir le taux de sédation requis selon l'âge et l'état clinique du patient.
- Chez les patients encore sous sédation et/ou ayant reçu des doses importantes d'opioïdes, une dose bolus pourrait ne pas être nécessaire et le débit de perfusion initial devrait être substantiellement diminué.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prémédication intramusculaire

Adultes : La dose recommandée de Midazolam injectable est de 0,07 à 0,08 mg/kg par voie intramusculaire (la dose intramusculaire habituelle est d'environ 5 mg pour un adulte moyen), administrée 30 à 60 minutes avant une opération.

Personnes âgées ou affaiblies : Des doses plus faibles doivent être utilisées chez les patients âgés ou affaiblis. Dans une étude qui rassemblait des patients de 60 ans ou plus qui ne recevaient pas d'opioïdes concomitants, 2 à 3 mg de midazolam ont induit une sédation adéquate pendant la période préopératoire. Certains patients ont répondu à des doses aussi faibles que 1 mg. Comme avec tout dépresseur respiratoire éventuel, ces patients doivent être en observation pour que l'on puisse détecter des signes de dépression cardiorespiratoire après avoir reçu du midazolam par voie intramusculaire. Le délai d'action du midazolam est de 15 minutes, l'effet maximal étant atteint 30 à 60 minutes après l'injection.

Enfants : Pour une sédation avant l'anesthésie ou les procédures (pour des procédures plus longues et/ou plus stimulantes, le midazolam par voie intramusculaire peut servir à faciliter l'insertion d'un cathéter intraveineux pour le titrage de médicaments additionnels). La sédation au moyen du midazolam par voie intramusculaire dépend de l'âge et de la dose : des doses plus élevées peuvent entraîner une sédation plus profonde et plus prolongée. Des doses de 0,1 à 0,15 mg/kg sont habituellement efficaces et ne prolongent pas l'émergence de l'anesthésie générale. Pour les patients plus anxieux, des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg peuvent être nécessaires.

Sédation intraveineuse

Pour de courtes procédures endoscopiques ou diagnostiques et la cardioversion par courant continu :

La formulation à 1 mg/mL du Midazolam injectable est recommandée pour la sédation IV, afin de faciliter une injection lente. Voir le Tableau 1.

Tableau 1 – Dose recommandée et modification posologique pour la sédation intraveineuse

Type de patient	Patient qui n'a pas reçu de prémédication		Patient ayant reçu une prémédication (opioïdes ou dépresseurs du SNC, voir 4.1 Considérations posologiques)
	Dose initiale	Dose totale	
Adultes (18 à 55 ans)	Pas plus de 2 à 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Certains patients peuvent répondre à une dose totale aussi faible que 1 mg. • Une dose totale supérieure à 5 mg n'est habituellement pas nécessaire. • Ne pas dépasser 0,1 mg/kg. 	Réduire la posologie d'environ 30 %.
Personnes âgées (> 55 ans) : patients affaiblis, patients atteints d'une maladie chronique, patients dont la réserve pulmonaire est limitée.	Pas plus de 1 à 1,5 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients peuvent répondre à une dose totale aussi faible que 1 mg. • Une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est habituellement pas nécessaire. • Ne pas dépasser 0,07 mg/kg. 	Réduire la posologie d'environ 30 % (c.-à-d. 60 % inférieure à celle de patients plus jeunes en santé et qui n'ont pas reçu de prémédication).

Enfants

Injection intermittente, pour la sédation avant et pendant des procédures ou avant l'anesthésie :

La dose pédiatrique initiale du midazolam pour la sédation, l'effet anxiolytique et l'amnésie dépend de l'âge, de la procédure et de la voie d'administration. Voir le Tableau 2.

Tableau 2 – Dose recommandée pour la sédation intraveineuse par une injection intermittente pédiatrique

Âge du patient	Dose initiale	Dose totale	Commentaires
6 mois à 5 ans	0,015 à 0,1 mg/kg	0,6 mg/kg	La dose initiale doit être administrée en 2 à 3 minutes; attendre 2 à
6 à 12 ans	0,025 à 0,05 mg/kg	0,4 mg/kg	

Âge du patient	Dose initiale	Dose totale	Commentaires
12 à 17 ans	Suivre la posologie des adultes (voir le Tableau 1)		3 minutes de plus pour évaluer entièrement l'effet sédatif avant d'entreprendre une procédure ou de répéter une dose. S'il faut d'autres sédatifs, continuer le titrage avec de petites doses jusqu'à ce que le niveau de sédation approprié soit atteint.

Perfusion intraveineuse continue pour la sédation en salles de réanimation : Pour entreprendre la sédation, une dose de départ par voie intraveineuse de 0,05 à 0,2 mg/kg administrée sur au moins 2 à 3 minutes peut être utilisée pour établir l'effet clinique désiré.

Cette dose de départ peut être suivie d'une perfusion par voie intraveineuse continue pour maintenir l'effet. Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, des perfusions intraveineuses continues de midazolam doivent commencer par un débit de 0,001 à 0,002 mg/kg/min (1 à 2 mcg/kg/min). Le débit de perfusion peut être augmenté ou diminué au besoin, ou des doses intraveineuses additionnelles de midazolam peuvent être administrées pour augmenter ou maintenir l'effet désiré. Une évaluation fréquente au moyen d'échelles de la douleur et de sédation standards est recommandée. L'élimination du médicament peut être retardée chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine ou d'autres inhibiteurs de l'enzyme P-450IIIa (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)), chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique, d'une dysfonction rénale ou d'un faible débit cardiaque (surtout ceux qui ont besoin d'un soutien inotrope) et chez les nouveau-nés. Une hypotension peut être observée chez les patients gravement malades, surtout chez ceux qui reçoivent des opioïdes et/ou lorsque le midazolam est administré rapidement.

Au moment d'entreprendre une perfusion avec le midazolam injectable chez des patients dont la fonction hémodynamique est compromise, la dose de départ habituelle de midazolam doit être administrée en petites doses séparées de 2 à 3 minutes et le patient doit être surveillé pour déceler toute instabilité hémodynamique, c.-à-d. hypotension, fréquence respiratoire et saturation en oxygène.

Nouveau-nés

Le Midazolam injectable ne doit pas être administré par injection rapide chez les nouveau-nés prématurés et à terme.

Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, chez les nouveau-nés prématurés et à terme, des perfusions intraveineuses continues de midazolam doivent commencer par un débit de 0,0005 à 0,001 mg/kg/min (0,5 à 1 mcg/kg/min). Il ne faut pas administrer des doses de départ par voie intraveineuse chez les nouveau-nés; il faut plutôt augmenter le débit de perfusion pendant les premières heures pour établir les concentrations plasmatiques thérapeutiques. On pourrait observer une hypotension chez les patients gravement malades et chez les nouveau-nés prématurés et à terme, surtout chez ceux qui reçoivent du fentanyl ou lorsque le midazolam est administré rapidement. En raison d'un risque accru d'apnée, il faut faire preuve d'extrême prudence lorsque la sédation est administrée en combinaison avec une anesthésie régionale à des patients récemment prématurés ou ayant été prématurés.

Induction intraveineuse de l'anesthésie

Pour l'induction de l'anesthésie générale avant l'administration d'autres agents anesthésiques : La réponse individuelle au midazolam est variable, surtout si une prémédication opioïde n'est pas utilisée.

La dose doit être ajustée selon l'âge et l'état clinique du patient (voir le Tableau 3). Il faut administrer les doses en 20 à 30 secondes et attendre 2 minutes pour qu'elles fassent leur effet. Il faut réduire la posologie chez les personnes âgées et les personnes affaiblies, et chez les patients dont la réserve pulmonaire est limitée (voir le tableau 3). Étant donné que le danger d'hypoventilation ou d'apnée est plus grand chez ces patients et que l'effet maximal peut survenir plus tard, la dose doit être répartie en paliers plus petits et être injectée plus lentement.

Tableau 3 – Dose recommandée et modification posologique pour l'induction intraveineuse de l'anesthésie

Type de patient	Patients sans prémédication		Patients sous prémédication (opioïdes ou dépresseurs du SNC, voir 4.1 Considérations posologiques)	
	Dose initiale	Paliers	Dose initiale	Paliers
Adultes (18 à 55 ans)	0,3 à 0,35 mg/kg	Au besoin pour terminer l'induction, des augmentations d'environ 25 % de la dose initiale peuvent être utilisées.	0,15 à 0,35 mg/kg	Au besoin pour terminer l'induction, des augmentations d'environ 25 % de la dose initiale peuvent être utilisées.
Personnes âgées (> 55 ans); (patients opérés AAS I ou II)	0,3 mg/kg		0,2 mg/kg	
Patients présentant une grave maladie systémique ou tout autre affaiblissement	0,2 à 0,25 mg/kg Dans certains cas, une quantité aussi faible que 0,15 mg/kg suffira.	La nécessité d'augmenter les doses pour compléter l'induction doit être évaluée par l'anesthésiste.	0,15 à 0,2 mg/kg Dans certains cas, 0,15 mg/kg peut suffire.	La nécessité d'augmenter les doses pour compléter l'induction doit être évaluée par l'anesthésiste.

Sédation en USI :

Pour entreprendre et maintenir une sédation en USI chez des patients intubés et ventilés mécaniquement : voir le Tableau 4.

Tableau 4 – Dose recommandée et modification posologique pour la sédation en USI

Type de patient	Dose bolus	Perfusion initiale	Dose max.	Ajustements posologiques
Sans prémédication	0,015 à 0,03 mg/kg	0,01 à 0,03 mg/kg/h	0,07 à 0,15 mg/kg/h	Pour obtenir une sédation optimale, le débit de perfusion d'entretien peut être augmenté ou diminué par paliers de 25 à 50 % de la dose initiale à intervalles de 30 minutes.
Prémédication ou administration concomitante d'opioïdes ou de dépresseurs du SNC	0,015 à 0,03 mg/kg	0,01 à 0,03 mg/kg/h	0,07 mg/kg/h	

4.3 Reconstitution

Le Midazolam injectable est compatible avec le dextrose injectable à 5 % et le chlorure de sodium injectable à 0,9 %. Les préparations à 1 mg/mL et à 5 mg/mL peuvent être diluées dans du dextrose injectable à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %.

Le Midazolam injectable est compatible et stable pendant 24 heures quand il est dilué à 0,1 à 0,5 mg/mL dans du dextrose injectable à 5 % ou du chlorure de sodium injectable à 0,9 % (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

4.4 Administration

Le Midazolam injectable doit être uniquement administré par voie intramusculaire ou intraveineuse.

L'innocuité et l'efficacité du midazolam à la suite d'une administration par voies non intraveineuse et non intramusculaire n'ont pas été établies.

Intramusculaire : Le Midazolam injectable doit être injecté profondément dans le muscle.

Intraveineuse : Le midazolam ne doit être utilisé pour la sédation intraveineuse qu'avec prudence et ne doit pas être administré par bolus unique ou par voie intraveineuse rapide.

Les risques liés à l'injection intra-artérielle de solutions de midazolam chez l'humain sont inconnus; par conséquent, des précautions doivent être prises pour éviter toute injection intra-artérielle non intentionnelle. Il faut aussi éviter l'extravasation.

Le Midazolam injectable est contre-indiqué pour l'administration intrathécale ou épidurale en raison de la présence de l'agent de conservation alcool benzylique dans la forme posologique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Étant donné que le midazolam par voie intraveineuse déprime la respiration et parce que les agonistes opioïdes et d'autres sédatifs peuvent ajouter à cette dépression, le midazolam doit être administré en tant qu'agent d'induction uniquement par une personne spécialisée en anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, d'effet anxiolytique et d'amnésie uniquement en présence d'un personnel apte à détecter rapidement l'hypoventilation, à dégager les voies respiratoires et à assurer un soutien à la ventilation (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Étant donné qu'une augmentation du réflexe de la toux et du laryngospasme peut se produire lors de procédures endoscopiques perorales, l'utilisation d'un anesthésique topique et la disponibilité des mesures correctives nécessaires sont recommandées. Lors des bronchoscopies diagnostiques courantes chez des patients présentant une rétention de CO₂, l'utilisation d'une prémédication opioïde est recommandée (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4.1 Considérations posologiques](#)).

Le midazolam doit être administré immédiatement avant l'intervention, par petites doses et en augmentant lentement jusqu'à l'obtention de l'effet sédatif désiré. Le titrage initial d'une petite dose, comme de 2 à 2,5 mg (voir le tableau 3), administrée en 2 à 3 minutes est suggéré pour un adulte moyen en bonne santé. Après un délai d'environ 2 minutes, la dose peut être augmentée davantage par petits incréments de la dose initiale si nécessaire, jusqu'à l'obtention de l'effet de sédation désiré. Attendre environ 2 minutes après chaque administration pour évaluer entièrement l'effet sédatif. Des doses d'entretien additionnelles peuvent être administrées par incréments de 25 % de la dose initiale pour maintenir le niveau de sédation désiré, uniquement par titrage lent. Le résultat désiré peut généralement être atteint en 3 à 6 minutes, selon la dose totale administrée et si une prémédication opioïde a été administrée ou non. La prémédication opioïde, lorsqu'elle est indiquée, entraîne une moindre variabilité de la réponse du patient.

Avant l'administration du midazolam pour une sédation par voie intraveineuse, il est essentiel de s'assurer :

- d'une expérience dans l'administration de médicaments pour une sédation par voie intraveineuse;
- d'une surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles qui peuvent survenir chez certains d'entre eux; et
- des moyens et du cadre nécessaires à la prise en charge immédiate de ces patients.

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre le Midazolam injectable, particulièrement par voie intraveineuse, à des personnes âgées, à des patients très malades et à ceux dont la réserve pulmonaire est limitée, en raison de la possibilité d'une sédation excessive et/ou d'une apnée ou d'une dépression respiratoire. Les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique sont exceptionnellement sensibles à l'effet dépresseur respiratoire du midazolam (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Sédation en USI

Lors de l'administration de Midazolam injectable en perfusion continue pour la sédation en USI, il faut que les changements de débit d'administration soient effectués lentement (à intervalles de 30 minutes) pour éviter une hypotension et/ou un surdosage. La dose doit être modifiée progressivement, par paliers de 25 à 50 % de la dose initiale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La posologie doit être ajustée au niveau de sédation désiré; le fait de se fier à la cinétique prévue peut entraîner un surdosage important.

La demi-vie d'élimination du midazolam est variable et peut être considérablement plus longue. La récupération peut dépendre de la durée de la perfusion et sera plus longue si la perfusion dépasse 24 heures.

4.5 Dose oubliée

- Le Midazolam injectable peut produire des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond après un arrêt brusque ou une réduction rapide de la dose (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)). Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement et mettre fin à celui-ci — même s'il est de courte durée — en réduisant graduellement la dose sous une surveillance étroite.
- La diminution progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, envisagez de reporter la diminution de la dose ou d'augmenter la dose de benzodiazépine jusqu'à la dose précédente avant de procéder à une diminution progressive.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les manifestations d'un surdosage en midazolam sont : sédation, somnolence, confusion, troubles de la coordination, diminution des réflexes, effets indésirables sur les signes vitaux, coma et possible arrêt cardiorespiratoire.

Traitement

Le traitement du surdosage est le même que celui qui suit pour un surdosage avec d'autres benzodiazépines. Une surveillance continue des signes vitaux, y compris l'ECG, doit être immédiatement mise en place et les mesures générales de soutien doivent être prises. Une attention immédiate doit être accordée au maintien d'une voie respiratoire adéquate et au soutien de la ventilation. Si ce n'est pas déjà fait, une ligne de perfusion intraveineuse doit être établie et des mesures supplémentaires doivent être prises pour fournir des soins critiques. En cas d'hypotension, le traitement peut inclure une fluidothérapie intraveineuse, un repositionnement et d'autres mesures appropriées. Une réanimation cardio-pulmonaire peut être nécessaire. À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée permettant de savoir si la dialyse péritonéale, la diurèse forcée ou l'hémodialyse sont utiles dans le traitement du surdosage en midazolam.

Le flumazénil, l'une des benzodiazépines, est un antidote spécifique en cas de surdosage connu ou soupçonné. (Pour les conditions d'utilisation, consulter la monographie du flumazénil.) Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation du flumazénil en cas de surdosage médicamenteux mixte chez les patients épileptiques traités par des benzodiazépines.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire, Intraveineuse	Solution, 1 mg/mL, 5 mg/mL	Acide chlorhydrique, alcool benzylique, chlorure de sodium, eau pour injection, édétate disodique, hydroxyde de sodium

Le **Midazolam injectable à 1 mg/mL** contient du chlorhydrate de midazolam équivalant à 1 mg de midazolam/mL.

- fioles à doses multiples de 2 mL à bout cassable en boîtes de 10.
- fioles à doses multiples de 5 mL à bout cassable en boîtes de 10.
- fioles à doses multiples de 10 mL à bout cassable en boîtes de 10.

Le **Midazolam injectable à 5 mg/mL** contient du chlorhydrate de midazolam équivalant à 5 mg de midazolam/mL.

- fioles à doses multiples de 1 mL à bout cassable en boîtes de 10.
- fioles à doses multiples de 2 mL à bout cassable en boîtes de 10.
- fioles à doses multiples de 10 mL à bout cassable en boîtes de 10.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

Généralités

Utilisation concomitante avec des opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris le midazolam injectable, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques de l'utilisation concomitante avec des opioïdes; 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire.

Si un médecin prend la décision d'administrer le Midazolam injectable conjointement avec des opioïdes, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale

de Midazolam injectable plus faible que celle indiquée et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà le Midazolam injectable, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque le Midazolam injectable est utilisé conjointement avec des opioïdes.

Avertir les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études de toxicité sur vingt-quatre mois (durée de vie) chez les souris et les rats indiquent une activité cancérogène. La signification de ces conclusions sur l'utilisation rare du midazolam chez les humains est, pour le moment, inconnue. Le médecin doit donc tenir compte de ces conclusions au moment d'utiliser le midazolam. Voir les données animales dans [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)

Cardiovasculaire

Les doses utilisées pour la sédation intraveineuse doivent toujours être limitées aux faibles niveaux spéciaux recommandés (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)) et une attention particulière doit être accordée à la sélection et à l'exclusion des patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux réactions cardiaques et respiratoires indésirables. Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui reçoivent des agents dépresseurs du système cardiorespiratoire de façon concomitante sont aussi particulièrement susceptibles aux réactions indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation en oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients susceptibles. Il faut donner un supplément d'oxygène aux patients âgés atteints d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique, et aux patients gravement malades. L'expérience de l'administration de médicaments pour la sédation intraveineuse, la surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles pouvant survenir chez des patients individuels et les moyens et le cadre requis pour la prise en charge immédiate de ces patients sont essentiels avant l'administration de midazolam pour la sédation intraveineuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Des événements cardiorespiratoires graves sont survenus. Ceux-ci ont inclus la dépression respiratoire, l'apnée, l'arrêt respiratoire et/ou l'arrêt cardiaque, entraînant parfois la mort. Le strict respect des mises en garde et des avertissements recommandés pour l'utilisation de ce médicament est donc nécessaire afin de minimiser l'incidence de ces réactions (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dépendance/Tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme le midazolam injectable, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Le risque de toxicomanie augmente avec l'administration de doses plus élevées et une utilisation à plus long terme, mais peut également se produire à court terme (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de toxicomanie est plus important chez les patients

ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcool).

- Discuter des risques liés au traitement par le Midazolam injectable avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (y compris les options non pharmacologiques).
- Évaluer soigneusement les risques d'abus, de mauvaise utilisation et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de son état de santé et de l'utilisation concomitante de médicaments, avant de lui prescrire le Midazolam injectable. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, le Midazolam injectable ne doit être administré que si cela est jugé médicalement nécessaire, en faisant preuve d'une extrême prudence et en exerçant une surveillance étroite.
- Le Midazolam injectable devrait toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible.
- Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter les signes et symptômes de mauvais usage et d'abus. Si l'on soupçonne un trouble lié à la consommation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter vers un programme de traitement de la toxicomanie, le cas échéant.

Sevrage : Les benzodiazépines, comme le midazolam injectable, peuvent provoquer des symptômes de sevrage, dont l'intensité peut varier de légère à grave et qui peuvent être mortels, après une interruption soudaine du traitement ou une réduction rapide des doses. Il existe d'autres facteurs qui peuvent précipiter le sevrage, comme le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à action brève, la diminution du taux sanguin de médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage est plus élevé avec des doses plus élevées et/ou une utilisation prolongée, mais peut se produire avec une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament et se produisent même en cas de réduction progressive de la dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme les symptômes sont souvent similaires à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels comprennent la catatonie, le delirium tremens, la dépression, les effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), la manie, la psychose, les crises convulsives (notamment l'état de mal épileptique) et les idées et comportements suicidaires.

Les autres symptômes de sevrage sont les suivants : crampes abdominales, troubles cognitifs, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, maux de tête, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également une possibilité d'anxiété de rebond ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement, lequel doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite, même s'il n'est administré que pendant une courte durée.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.

- Si un patient présente des symptômes de sevrage, envisager de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Informer les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à un changement de médicament.
- Souligner l'importance de consulter un professionnel de la santé afin d'interrompre le traitement en toute sécurité.
- Les patients qui présentent des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un médecin.

(Voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation, Sevrage](#); [4.1 Considérations posologiques](#))

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients qui reçoivent une injection de midazolam en tant que patients ambulatoires ne doivent pas entreprendre d'activités dangereuses qui requièrent une vigilance mentale complète (soit utiliser de la machinerie lourde ou conduire un véhicule motorisé) avant l'occurrence la plus tardive entre la dissipation des effets du médicament, comme la somnolence, et une journée entière après l'anesthésie et la chirurgie. Il faut aussi mettre en garde les patients contre l'ingestion d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC jusqu'à ce que les effets du midazolam se soient dissipés.

Chutes et fractures

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines en raison des effets indésirables tels que sédation, vertiges et ataxie. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les patients atteints d'une cirrhose alcoolique grave affichent des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale de l'organisme (voir [10.3 pharmacocinétique, Populations et conditions particulières](#)). Il convient donc d'être prudent lors de l'administration du midazolam à ces patients.

Musculosquelettique

Myasthénie : Les patients myasthéniques présentent un potentiel pour la décompensation respiratoire si une substance ayant les propriétés d'un déprimeur du SNC et/ou d'un relaxant musculaire est administrée. Cependant, ces patients myasthéniques présentant une insuffisance respiratoire établie auront besoin d'une ventilation mécanique; une sédation sera donc nécessaire. Une surveillance attentive de ces patients est recommandée si le midazolam est utilisé comme sédatif.

Neurologique

Le midazolam a entraîné une amnésie antérograde, reliée à la dose, une diminution ou l'absence du souvenir d'événements suivant l'administration du médicament.

Ophtalmologique

Les benzodiazépines telles que le midazolam sont contre-indiquées chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le midazolam a abaissé la pression

intraoculaire chez les sujets sans maladie oculaire, mais n'a pas empêché les augmentations provoquées par la succinylcholine ou l'intubation endotrachéale. Les patients atteints de glaucome n'ont pas été étudiés.

Considérations périopératoires

Les patients chirurgicaux à haut risque ou les patients affaiblis nécessitent des doses plus faibles, que ce soit comme prémédication ou pour la sédation intraveineuse ou l'induction de l'anesthésie (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Des réactions telles qu'agitation, mouvements involontaires (y compris mouvements toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité et combativité ont été rapportées. Ces réactions peuvent être dues à un dosage inadéquat ou excessif ou à une mauvaise administration du midazolam; cependant, il faut tenir compte de la possibilité d'une hypoxie cérébrale ou de véritables réactions paradoxales. Si de telles réactions surviennent, la réponse à chaque dose de midazolam et de tous les autres médicaments, y compris les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant de procéder.

Le midazolam n'offre pas de protection contre les effets circulatoires de la succinylcholine ou contre la hausse du rythme cardiaque et/ou de la tension artérielle associées à l'intubation endotrachéale sous anesthésie générale légère.

Enfants : Le patient pédiatrique qui reçoit son congé doit être accompagné d'un aidant responsable

Rénal

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique affichent des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale de l'organisme (voir [10.3 pharmacocinétique, Populations et conditions particulières](#)). Il convient donc d'être prudent lors de l'administration du midazolam à ces patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène :**

Il n'y a pas des études adéquates et bien contrôlées sur le midazolam chez les femmes enceintes. Les études animales avec d'autres agents anxiolytiques-sédatifs ont suggéré un risque accru de malformations congénitales (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#); [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Respiratoire

Le risque de troubles respiratoires peut augmenter lorsque le midazolam est administré avec des opioïdes. Par conséquent, la posologie des deux agents doit être réduite (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Apnée : L'utilisation concomitante de barbituriques, d'alcool, d'opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC augmente le risque d'apnée et peut contribuer à un effet excessif et/ou prolongé du médicament. Le midazolam ne doit pas être administré par voie intramusculaire s'il est conjugué à une prémédication opioïde, en raison du risque d'apnée. Si une prémédication opioïde est administrée, il faut réduire la dose intraveineuse subséquente de midazolam (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [9.3 Interactions médicament-comportement](#); [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dépression respiratoire : L'injection intraveineuse de midazolam a été associée à une dépression respiratoire et à un arrêt respiratoire, surtout quand elle est utilisée à des fins de sédation dans des contextes de soins non critiques. Dans certains cas où cela n'était pas reconnu rapidement et traité efficacement, un décès ou une encéphalopathie hypoxique s'en sont suivis. Le midazolam intraveineux doit être utilisé uniquement dans un contexte hospitalier ou de soins ambulatoires qui prévoit une surveillance continue des fonctions respiratoire et cardiaque, soit l'oxymétrie de pouls. On doit assurer l'accès immédiat à des médicaments permettant la réanimation, à un système masque, valve et ballon pour la ventilation et l'intubation selon l'âge et la taille du patient, ainsi qu'à un personnel capable de les utiliser et apte à procéder aux manœuvres respiratoires (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)). Pour les patients sous sédation profonde, une personne affectée précisément à cette fin, autre que le praticien qui effectue la procédure, doit surveiller le patient pendant l'intervention. Une hypoventilation marquée est courante si le patient ne réagit pas aux commandes verbales. Par conséquent, tous les patients recevant du midazolam pour une sédation intraveineuse doivent rester suffisamment vigilants pour répondre de manière appropriée aux demandes verbales (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Maladie pulmonaire obstructive chronique : Les patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique peuvent subir une sédation prolongée et une dépression respiratoire prolongée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité pour la femme enceinte n'a pas été établie. Par conséquent, le midazolam ne doit pas être administré à des femmes qui pourraient être enceintes. Plusieurs études donnent à penser qu'il y a un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation de certaines benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation du midazolam n'a pas été évaluée dans des études obstétricales; par conséquent, son utilisation en obstétrique n'est pas recommandée.

Les femmes enceintes en travail actif atteignent des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées, un volume de distribution plus petit et une clairance plus faible que les femmes enceintes qui subissent une césarienne ou les patientes en gynécologie qui ne sont pas enceintes. S'il est administré immédiatement avant la césarienne, le midazolam peut avoir un effet dépressif sur le bébé.

7.1.2 Allaitement

Le midazolam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, le midazolam n'est pas recommandé pour les mères allaitantes (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières, Grossesse et allaitement](#)).

7.1.3 Enfants

Selon la documentation publiée, les enfants ont en général besoin de doses de midazolam plus élevées que les adultes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des convulsions ont été observées chez les enfants, le plus souvent chez les bébés et les nouveau-nés prématurés (voir [8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants](#)).

Bébés et les nouveau-nés prématurés : Le midazolam contient de l'alcool benzylique 1 % v/v. L'exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique a été associée à une toxicité (hypotension, acidose métabolique), surtout chez les nouveau-nés, et à une incidence accrue de kernictère, surtout chez les petits bébés prématurés. De rares cas de décès ont été signalés, surtout chez les bébés prématurés, et ils ont été associés à une exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique. La quantité d'alcool benzylique associée aux médicaments est habituellement considérée comme négligeable en comparaison à celle reçue dans des solutions de rinçage qui contiennent de l'alcool benzylique. L'administration en doses élevées de médicaments (dont le Midazolam injectable) qui contiennent cet agent de conservation doit tenir compte de la quantité totale d'alcool benzylique administrée. L'intervalle posologique recommandé pour le midazolam injectable chez les bébés prématurés et à terme comprend des quantités d'alcool benzylique bien en deçà de celle associée à une toxicité; cependant, les quantités d'alcool benzylique où une toxicité peut survenir sont inconnues. Si le patient a besoin d'une posologie supérieure à celle recommandée d'autres médicaments qui contiennent cet agent de conservation, le praticien doit tenir compte de la charge métabolique quotidienne de l'alcool benzylique issue de ces sources combinées.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés ou affaiblis peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficience cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs. Une surveillance accrue de cette population est recommandée.

Les doses de Midazolam injectable doivent être réduites chez les patients âgés et affaiblis (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Leur rétablissement complet, après l'administration du midazolam, peut prendre plus de temps.

Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui reçoivent des agents déprimeurs du système cardiorespiratoire de façon concomitante sont aussi particulièrement susceptibles aux réactions indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation en oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients vulnérables. Il faut donner un supplément d'oxygène aux patients âgés atteints d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique, et aux patients gravement malades (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Respiratoire](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets sédatifs et les fluctuations des signes vitaux étaient les observations les plus fréquentes à la suite d'une administration parentérale de midazolam. Ces effets et ces fluctuations sont touchés par le caractère léger ou profond de l'anesthésie, la manœuvre instrumentale, l'intubation et l'utilisation de médicaments concomitants. Les fluctuations des signes vitaux les plus souvent observées comprennent une baisse du volume et/ou de la fréquence respiratoires et l'apnée, ainsi que des variations de la tension artérielle et du pouls. S'il est utilisé en tant que sédatif intraveineux, le midazolam produit davantage de chutes de la tension artérielle moyenne que le diazépam.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux des effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent donc ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et évaluer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

Les réactions indésirables les plus souvent signalées avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique sont énumérées dans le Tableau 6. Quoique les réactions indésirables peuvent ne pas avoir été observées dans tous les programmes de recherche clinique, la possibilité qu'elles se produisent lors des divers usages cliniques du midazolam ne peut être exclue.

Tableau 6 – Réactions indésirables les plus souvent signalées avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique

	Préméd. IM n = 380 (%)	Sédation IV n = 512 (%)	Induction IV n = 1 073 (%)	Sédation IV à l'USI n = 115 (%)
Cardiovasculaire				
Augmentation de la tension artérielle moyenne	2,6	8,0	16,7	6,9
Diminution de la tension artérielle moyenne	6,3	29,9	30,8	17,0
Hypotension	7,1	29,9	36,0	26,0*
Augmentation de la fréquence du pouls	9,5	16,8	12,6	
Diminution de la fréquence du pouls				
Système nerveux central				
Maux de tête	1,3	0,8	2,0	
Somnolence		0,5	1,7	
Sédation excessive		0,6	1,6	
Étourdissements		0,2	1,2	
Hallucinations				2,8
Agitation				1,8
Confusion	0,3	0,6	0,9	2,8
Gastro-intestinal				
Hoquet	0,3	0,4 ^b	6,0	0,9
Nausées	0,5	0,8 ^b	4,0	
Vomissements	0,5	0,6 ^b	3,5	
Respiratoire				
Rythme respiratoire accru/tachypnée	11,5 ^a	36,9	0,1	
Rythme respiratoire diminué	10,8 ^a	25,6	0,1	
Apnée		1,0	22,9	
Toux		0,2	2,0	
Dépression respiratoire		0,2	25,0	
Obstruction des voies respiratoires		0,2	1,0	

	Préméd. IM n = 380 (%)	Sédation IV n = 512 (%)	Induction IV n = 1 073 (%)	Sédation IV à l'USI n = 115 (%)
^a : N = 130 ^b : N = 500 *L'hypotension durant la sédation à l'USI a été définie comme une tension systolique de ≤ 90 mm Hg, ou une tension diastolique de ≤ 50 mm Hg, ou une chute tensionnelle cliniquement significative.				

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Les renseignements dans la documentation publiée sur l'utilisation du midazolam chez les enfants sont limités. Cependant, selon l'information obtenue dans les publications et les rapports de réactions indésirables spontanées, le profil d'innocuité chez les enfants de plus de 1 mois semble être très semblable à celui qui est observé chez les adultes.

Chez les enfants, des observations semblables à celles qui ont été observées chez les adultes ont été notées. Les éruptions cutanées, l'urticaire, l'érythème, la nécrose cutanée et les papules comptent parmi les effets les plus souvent signalés.

Les effets indésirables aigus les plus fréquents étaient l'altération des voies respiratoires et l'hypoventilation. Cela se produisait le plus souvent en conjonction avec des opioïdes ou d'autres anesthésiques. Le syndrome de sevrage était le prochain effet indésirable le plus fréquent associé à une utilisation à long terme.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Voici d'autres réactions indésirables qui surviennent à une incidence plus faible, habituellement moins de 1 % :

Lésions, intoxication et complications chirurgicales : sensation de froid quand le médicament est injecté et sensation de fraîcheur dans le bras pendant la perfusion.

Troubles cardiovasculaires : contractions ventriculaires prématurées, bigéminie, épisode vasovagal, bradycardie, tachycardie et rythme nodal.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, éruptions cutanées, prurit et urticaire.

Troubles des oreilles et du labyrinthe : oreilles bouchées et perte d'équilibre.

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques, y compris le choc anaphylactique.

Troubles du système nerveux : nervosité, agitation, anxiété, propension à argumenter, agressivité, insomnie, cauchemars, sédation profonde, sédation prolongée, sursédation, désorientation, troubles d'élocution, délire émergent, agitation pendant l'émergence, émergence prolongée de l'anesthésie, rêves pendant l'émergence, dysphorie, euphorie, amnésie antérograde, sensation de tête légère, faiblesse, tremblements, contractions musculaires, secousses musculaires et activité musculaire spontanée anormales, mouvements toniques/cloniques, mouvements athétoïdes et ataxie.

Troubles gastro-intestinaux : goût acide, salivation excessive, nausées et maux de dents.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideurs musculaires.

Troubles oculaires : trouble de vision, dipopie, nystagmus, perturbation visuelle, difficulté à fixer un point, myosis, mouvement cyclique des paupières.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bâillements, laryngospasme, bronchospasme, dyspnée, respiration superficielle, hyperventilation, respiration sifflante, arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, apnée, hypoxie et désaturation en oxygène.

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

La liste suivante comprend les autres effets secondaires signalés. Cette liste n'est pas exhaustive.

Lésions, intoxication et complications chirurgicales : sédation excessive

Troubles cardiovasculaires : hypotension, bradycardie, arrêt cardiaque/cardio-pulmonaire.

Troubles du système nerveux : convulsions, convulsions toniques/cloniques, convulsion cérébrale et léthargie. Les convulsions s'observaient principalement chez les nouveau-nés (moins de 4 mois) et/ou chez les enfants ayant des antécédents de convulsions.

Troubles généraux et touchant le point d'administration : manque d'efficacité, réponse paradoxale, baisse de la réponse thérapeutique

Troubles hépatobiliaires : des élévations isolées de certains paramètres de la fonction du foie, p. ex., l'AST (SGOT), l'ALT (SGPT), la phosphatase alcaline et la bilirubine totale, aussi bien que des changements isolés au niveau des protéines totales et de l'albumine, ont été signalés.

Troubles psychiatriques : syndrome de sevrage, réaction combative, agitation, hallucination.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, apnée, hypoxie et désaturation en oxygène.

L'incidence des tolérances locale et veineuse observées durant les premières expériences avec le midazolam est indiquée dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Incidence des effets indésirables sur la tolérance locale et veineuse

	Prémédication IM n = 380	Sédation IV n = 512	Induction IV n = 1 073
TOLÉRANCE LOCALE			
Douleur au point d'injection	3,7	--	--
Douleur pendant l'injection du médicament	0,0	0,4	7,5
Induration au point d'injection	0,5	--	--
Enflure au point d'injection	0,0	0,0	0,2
Érythème au point d'injection	0,5	--	--
Soulèvement épidermique de type urticaire au point d'injection	--	--	0,2
Chaleur au point d'injection	--	--	0,1
Brûlure au point d'injection	--	--	0,1
Hématome au point d'injection IV	--	--	0,3

	Prémédication IM n = 380	Sédation IV n = 512	Induction IV n = 1 073
TOLÉRANCE VEINEUSE			
Sensibilité de la veine	0,0	1,4	8,0
Induration de la veine	--	1,6	2,1
Rougeur de la veine	0,0	1,4	3,4
Papules œdémateuses/érythème le long de la veine	--	--	0,1
Douleur dans la veine après l'injection	--	--	0,1
Phlébite	--	--	0,6
Thrombophlébite	--	--	0,1

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Lésions, intoxication et complications chirurgicales

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis.

Toxicomanie/sevrage

Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines comme le midazolam. Des symptômes graves et potentiellement mortels ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
<p>L'utilisation concomitante de Midazolam injectable et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas. • Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire. • Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients. <p>(voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes)</p>

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de barbituriques, d'alcool, d'opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC augmente le risque d'apnée et peut contribuer à un effet excessif et/ou prolongé du médicament.

L'effet hypnotique du midazolam par voie intraveineuse et le risque d'apnée sont accentués par la prémédication, en particulier les opioïdes (p. ex., la morphine, la mépéridine et le fentanyl), le sécobarbital et l'association dropéridol/fentanyl. Par conséquent, la posologie du midazolam doit être ajustée selon le type et la quantité de prémédication administrée.

Une légère réduction de la dose d'induction de thiopental requise (environ 13 %) a été notée à la suite d'une utilisation du midazolam par voie intramusculaire en tant que prémédication.

L'administration de midazolam a eu pour résultat la réduction, de manière dose-dépendante, de la concentration alvéolaire minimale de l'halothane requis pour maintenir l'anesthésie générale.

Les données préliminaires, chez un petit nombre de sujets, révèlent que le midazolam semble potentialiser l'effet du pancuronium.

Sur le plan clinique, le Midazolam injectable ne cause pas de changement significatif dans l'apparition ou la durée d'action d'une dose unique de succinylcholine par intubation. Le midazolam n'offre aucune protection contre les changements circulatoires caractéristiques notés après l'administration de succinylcholine ou de pancuronium.

Le midazolam a été utilisé comme agent d'induction de concert avec des prémédications couramment utilisées ou des médicaments utilisés pendant l'anesthésie et la chirurgie (y compris l'atropine, la scopolamine, le glycopyrrolate, le diazépam, l'hydroxyzine, la succinylcholine, la d-tubocurarine et d'autres myorelaxants non dépolarisants) ou des anesthésiques topiques (p. ex., la lidocaïne).

Le métabolisme du midazolam est principalement modulé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 (CYP3A4). Environ 25 % de la totalité du système du cytochrome P-450 dans le foie adulte est issu de la sous-famille CYP3A4. Les inhibiteurs et les inducteurs de cet isoenzyme peuvent mener à une interaction médicamenteuse avec le midazolam. Des données issues de rapports spontanés ainsi que d'études cinétiques chez les humains indiquent que le midazolam peut interagir avec des composés qui influent sur les isoenzymes hépatiques 3A4 du cytochrome P-450 ou qui sont aussi métabolisés par ce dernier. Les données indiquent que ces composés (cimétidine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, kétoconazole, fluconazole et itraconazole) influencent la pharmacocinétique du midazolam (hausse de la C_{max} et de l'ASC) et peuvent augmenter la période de sédation (l'azithromycine n'a peu d'effet ou aucun effet sur la pharmacocinétique du midazolam). Par conséquent, les patients qui reçoivent les composés mentionnés ci-dessus ou d'autres médicaments qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P-450 (y compris le saquinavir) avec le midazolam doivent être en observation pendant les quelques premières heures qui suivent l'administration du midazolam. Pour en savoir davantage, voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante d'alcool augmente le risque d'apnée et peut contribuer à un effet excessif et/ou prolongé du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le Tableau 8 sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Itraconazole et fluconazole	La coadministration du midazolam et de l'itraconazole ou du fluconazole a prolongé la demi-vie d'élimination du midazolam de 2,9 à 7,0 heures (itraconazole) ou de 2,9 à 4,4 heures (fluconazole).	L'itraconazole et le fluconazole, lors de l'administration de doses bolus de midazolam pour une sédation à court terme, n'ont pas augmenté l'effet du midazolam à un niveau cliniquement significatif; une réduction de doses de midazolam n'est donc pas requise. Cependant, l'administration de doses élevées de midazolam peut nécessiter un ajustement posologique. Des perfusions de midazolam à long terme de midazolam à des patients qui reçoivent des antimycotiques, p. ex., pendant un traitement de soins intensifs, peuvent entraîner des effets hypnotiques à long terme si la dose n'est pas titrée selon l'effet.
Érythromycine	La coadministration de midazolam et d'érythromycine a prolongé la demi-vie d'administration du midazolam de 3,5 à 6,2 heures.	Bien que seulement des changements pharmacodynamiques relativement mineurs aient été observés, il est conseillé d'ajuster les doses de midazolam intraveineux, surtout si des doses élevées sont administrées.
Saquinavir	La coadministration d'une seule dose intraveineuse de 0,05 mg/kg de midazolam après 3 ou 5 jours de saquinavir (1 200 mg t.i.d.) à 12 volontaires en santé a diminué la clairance	Des doses bolus de midazolam intraveineux peuvent être administrées avec le saquinavir. Pendant une perfusion de midazolam prolongée, une

Nom propre/nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	du midazolam de 56 % et a augmenté la demi-vie d'élimination de 4,1 à 9,5 heures. Seuls les effets subjectifs du midazolam (échelles visuelles analogues qui font mention de l'effet global du médicament) ont été intensifiés par le saquinavir.	réduction de la dose initiale de 50 % est recommandée.
Valproate de sodium	Le déplacement du midazolam de ses sites de liaison plasmatiques par le valproate de sodium peut augmenter la réponse au midazolam.	Il faut donc prendre soin d'ajuster la dose de midazolam chez les patients épileptiques.
Cimétidine et ranitidine	La cimétidine a augmenté l'état stationnaire de la concentration plasmatique du midazolam de 26 %, tandis que la ranitidine n'a eu aucun effet. La coadministration de midazolam et de cimétidine ou de ranitidine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam.	Ces données indiquent que le midazolam par voie intraveineuse peut être utilisé à des doses habituelles avec la cimétidine et la ranitidine, et qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire.
Cyclosporine	Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre la cyclosporine et le midazolam.	Par conséquent, la posologie du midazolam n'a pas besoin d'être ajustée si le médicament est administré avec la cyclosporine.
Nitrendipine	La nitrendipine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam.	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux	La pharmacocinétique du midazolam par voie intramusculaire n'a pas été touchée par l'utilisation de contraceptifs oraux.	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.
Lidocaïne	Le midazolam n'a eu aucun effet sur la liaison avec les protéines plasmatiques de la	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun

Nom propre/nom usuel	Effet	Commentaire clinique
	lidocaïne chez les patients qui subissent un traitement aux antiarythmiques ou une anesthésie régionale avec la lidocaïne.	ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le midazolam est une benzodiazépine de courte durée et soluble dans l'eau, qui a des effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC). Le midazolam possède tous les effets pharmacologiques des benzodiazépines, notamment l'effet sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique, myorelaxant et amnésique. De plus, le midazolam augmente l'inhibition GABAergique, diminue la vitesse d'activité des neurones, diminue le rythme métabolique cérébral de l'oxygène, diminue le débit sanguin au cerveau, augmente la durée de survie des souris dans un milieu hypoxique et induit l'amnésie dans le paradigme d'évitement passif. Selon la voie d'administration et la dose utilisée, le midazolam peut occasionner des effets sédatifs et hypnotiques ou induire l'anesthésie. L'administration du midazolam peut souvent être suivie d'une amnésie antérograde.

Le midazolam se lie à des concentrations nanomolaires aux sites de récepteurs de benzodiazépines à affinité élevée et stéréospécifiques dans le cerveau des mammifères. Ces sites de récepteurs ont des liens fonctionnels avec des sites de reconnaissance GABA et avec des sites liés aux canaux chlorure. Le midazolam diminue le taux de GMP cyclique dans le cervelet. Les effets pharmacologiques du midazolam sur le SNC peuvent être inversés avec du flumazénil (Ro 15-1788), un antagoniste spécifique des benzodiazépines.

Dans la plupart des tests, la puissance du midazolam est comparable à celle du diazépam, ou est quelque peu supérieure. Cependant, dans des tests de prédiction de la sédation, de l'amnésie et de l'atténuation du tonus musculaire et de la coordination, le midazolam est considérablement plus puissant que le diazépam.

L'expérience clinique a montré que le midazolam est plus puissant que le diazépam en mg par kg.

10.2 Pharmacodynamie

Le début de l'effet du midazolam est rapide, et sa durée d'action est courte. Après une administration intramusculaire, les effets sédatifs se manifestent en environ 15 minutes, et la sédation maximale s'observe de 30 à 60 minutes après l'injection. La sédation (définie en tant que somnolence avec la capacité de répondre à des ordres verbaux) après une injection intraveineuse s'observe habituellement en 3 à 6 minutes; le délai d'action dépend de la dose administrée, de l'administration simultanée de prémédication opioïde et de l'état du patient. Quand le midazolam est utilisé par voie intraveineuse, l'induction de l'anesthésie peut habituellement se faire en 1,5 minute lorsque la prémédication avec opioïde a été administrée et en 2 à 2,5 minutes sans prémédication opioïde. Quand le médicament est utilisé selon les indications, le patient devrait se rétablir en 2 heures après l'anesthésie générale, mais dans certains cas, le rétablissement peut prendre jusqu'à 6 heures. Le rétablissement des patients qui reçoivent du midazolam peut être un peu plus lent que celui des patients qui reçoivent du thiopental.

Les doses intraveineuses de midazolam dépriment la réponse ventilatoire à la stimulation du CO₂ pendant 15 minutes ou plus, au-delà de la durée de la dépression ventilatoire qui suit l'administration du thiopental. La réponse ventilatoire au CO₂ est entravée de façon marquée chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique. La sédation intraveineuse, au moyen du midazolam chez des volontaires sains, n'a aucun effet indésirable sur les mécanismes de la respiration (résistance pulmonaire, recul statique, capacité résiduelle fonctionnelle ou volume résiduel). Cependant, la capacité pulmonaire totale (CPT) et le volume expiratoire maximal diminuent considérablement, mais la compliance statique et le volume expiratoire maximal à 50 % de la CPT à l'état d'éveil (V_{max}) augmentent. Chez les volontaires sains, une dose intramusculaire de prémédication de 0,07 mg/kg n'a pas déprimé la réponse ventilatoire à la stimulation de CO₂ dans une mesure significative sur le plan clinique. L'administration intraveineuse de midazolam diminue, d'une manière correspondant à la dose, la concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'halothane requis pour l'anesthésie générale.

Dans des études hémodynamiques cardiaques, l'induction avec le midazolam a été associée avec une diminution légère à modérée de la pression artérielle moyenne, du débit cardiaque, du volume d'éjection systolique et de la résistance vasculaire systémique. Quand il est utilisé en tant que sédatif intraveineux, le midazolam produit davantage de chutes de la tension artérielle moyenne que le diazépam. Les rythmes cardiaques lents (moins de 65 battements/minute), surtout chez les patients qui prennent du propranolol pour une angine de poitrine, avaient tendance à augmenter un peu, tandis que les rythmes cardiaques rapides (p. ex., 85 battements/minute) avaient tendance à ralentir un peu.

Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de maladies céphalorachidiennes et qui doivent subir une chirurgie non urgente sous anesthésie lombaire rachidienne, l'administration intraveineuse de midazolam à une dose de 0,15 mg/kg avait tendance à réduire la pression du liquide céphalorachidien pendant l'induction de l'anesthésie, dans une mesure semblable à 3,9 mg/kg de thiopental intraveineux. Les mesures de la tension intraoculaire chez les patients qui n'ont pas de maladie des yeux montrent une diminution modérée à la suite de l'induction avec le midazolam. Les patients atteints d'un glaucome n'ont pas été étudiés. Le midazolam, le diazépam ou le thiopental n'empêchent pas la hausse de tension intraoculaire après l'administration de succinylcholine ou une intubation endotrachéale.

10.3 Pharmacocinétique

La dose de midazolam ne doit pas s'appuyer sur les valeurs pharmacocinétiques; elle doit toujours être ajustée pour obtenir un effet clinique donné. C'est particulièrement important quand le midazolam sert à la sédation à long terme dans l'unité de soins intensifs (USI). La demi-vie d'élimination du midazolam

augmente en présence d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose hépatique et d'insuffisance rénale chronique. Elle augmente de façon considérable et imprévisible chez les patients gravement malades qui présentent une insuffisance d'organes multiples. Le tableau suivant résume les données existantes.

Tableau 9 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam pour l'administration intramusculaire et intraveineuse

Type de patient	Intervalle posologique (mg/kg)	Élimination $t_{1/2}^a$ (h)	Volume de distribution; V_d (L/kg)	Clairance totale dans l'organisme; CTO (L/h/kg)
Sujets normaux 21 à 50 ans	0,07 à 0,25	1,0 ^b à 2,8	0,80 à 1,64	0,24 à 0,43
Chirurgie (non urgente) 30 à 54 ans	0,15 à 0,45	3,0 à 3,9	1,67 à 3,21	0,37 à 0,51
Insuffisance cardiaque congestive 33 à 67 ans	0,1	6,5	2,50	0,27
Dysfonctionnement hépatique 21 à 59 ans	0,07	2,4	1,77	0,50
Cirrhose alcoolique grave 39 à 54 ans	0,075	3,9	1,49	0,32
Insuffisance rénale chronique ^c 24 à 68 ans	0,20	3,3	3,40	0,60
Volontaires :				
Hommes :				
24 à 33 ans	5 mg ^d	1,9	1,34	0,47
60 à 74 ans	5 mg ^d	4,0	1,64	0,26
Femmes :				
23 à 37 ans	5 mg ^d	2,3	2,00	0,56
64 à 79 ans	5 mg ^d	3,0	2,11	0,45
Patients				
Hommes :				
30 ans ^e	0,2	2,3	1,44	0,49
82 ans ^e	0,2	8,5	3,63	0,34
Femmes :				
31 ans ^e	0,2	2,9	1,36	0,36
86 ans ^e	0,2	3,0	2,30	0,55
Volontaires obèses 22 à 62 ans	5 mg ^d	6,5	2,66	0,25
^a Moyenne harmonique (h)				
^b Plus faible valeur de la plage de valeurs dans cette étude (moyenne non signalée)				
^c Chez deux grands malades, l'un atteint de dysfonction rénale et l'autre atteint d'insuffisance rénale et hépatique, on a signalé une $t_{1/2}$ d'élimination de 18 heures et de 21 heures respectivement (Shelly MP et al, Anesthesia 1987;42:619-26).				

Type de patient	Intervalle posologique (mg/kg)	Élimination $t_{1/2}^a$ (h)	Volume de distribution; V_d (L/kg)	Clairance totale dans l'organisme; CTO (L/h/kg)
^d Dose absolue				
^e Âge moyen				

Pharmacocinétique chez des patients adultes en unité de soins intensifs (USI)

La pharmacocinétique du midazolam à la suite d'une perfusion intraveineuse continue a été déterminée chez des patients intubés et ventilés mécaniquement, mais non gravement malades. La pharmacocinétique de patients gravement malades présentant un dysfonctionnement multisystémique étant imprévisible, on recommande donc d'ajuster la posologie du midazolam jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité. Voir le Tableau 10.

Tableau 10 – Résumé de la posologie du midazolam et des paramètres pharmacocinétiques pour la sédation en USI

Type de patient	Posologie		Valeurs pharmacocinétiques		
	Doses bolus* (mg/kg)	Débit de perfusion d'entretien (mg/kg/h)	C_{ss} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Clairance corporelle totale (L/kg/h)
Pontage aorto-coronarien (n = 30) 45 à 71 ans	0,015 0,03 0,05	0,014 à 0,017	66	9,3	0,26
Chirurgie abdominale aortique (n = 30) 50 à 76 ans	0,03 0,06 0,10	0,036 0,054 0,080	76 132 205	6,2 6,2 6,5	0,52 0,40 0,41
* Les doses bolus de 0,05, 0,06 et 0,10 mg/kg administrées dans ces études ne sont pas recommandées en pratique clinique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).					

Absorption, distribution et métabolisme

Intramusculaire

La biodisponibilité relative moyenne du midazolam à la suite d'une administration intramusculaire est supérieure à 90 %. Après une administration intramusculaire, il faut en moyenne une demi-heure pour obtenir les concentrations plasmatiques maximales de midazolam. Après une administration intramusculaire, les concentrations maximales de midazolam et de 1-hydroxyméthylmidazolam correspondent à environ la moitié des concentrations obtenues après une administration intraveineuse de doses équivalentes. Il n'y a cependant pas de corrélation directe entre les effets cliniques et les taux sanguins de midazolam.

Intraveineuse

Après une injection intraveineuse, le midazolam est rapidement métabolisé en 1-hydroxyméthylmidazolam, le métabolite principal, et en 4-hydroxy et 1,4-dihydroxy midazolam, les métabolites secondaires. Les concentrations plasmatiques moyennes du midazolam sont plusieurs fois supérieures à celles du 1-hydroxyméthylmidazolam. Le midazolam est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 % chez les sujets normaux.

Élimination

Intramusculaire

La demi-vie d'élimination du midazolam administré par voie intramusculaire est comparable à celle observée à la suite d'une administration intraveineuse.

Intraveineuse

La demi-vie d'élimination de ce métabolite ressemble à celle de sa composante mère. Moins de 0,03 % de la dose est excrétée dans l'urine en tant que midazolam intact, et de 45 à 81 % de la dose est excrétée dans l'urine en tant que conjugués des métabolites.

Sédation en USI

La demi-vie d'élimination du midazolam était plus longue à la suite d'une perfusion continue chez les patients de l'USI qu'après l'injection de doses intraveineuses uniques. Les données ont été tirées d'études où le midazolam a été perfusé pendant moins de 24 heures. Les concentrations plasmatiques de l'équilibre dynamique ont augmenté avec le débit de perfusion.

Populations et conditions particulières

- **Enfants** : Chez les enfants en santé de un an et plus, les propriétés pharmacocinétiques du midazolam sont semblables à celles chez les adultes. La clairance normalisée en fonction du poids est semblable ou supérieure à celle des adultes, et la demi-vie d'élimination est semblable ou inférieure à celle des adultes. Comme c'est le cas chez les adultes, la biodisponibilité absolue du midazolam intramusculaire est supérieure à 80 %.

Chez les nouveau-nés et les enfants gravement malades, la demi-vie du midazolam est substantiellement prolongée, et la clairance est réduite en comparaison avec les adultes en bonne santé ou d'autres groupes d'enfants. On ne peut déterminer si ces différences sont liées à l'âge, à la fonction immature des organes ou à des voies métaboliques immatures, à une maladie sous-jacente ou à un affaiblissement.

Dans la littérature, on a signalé que le midazolam est administré aussi bien par voie orale et rectale chez des enfants, que par les voies parentérales recommandées, intraveineuse et intramusculaire. Quand l'administration se fait par les voies non parentérales, la demi-vie d'élimination est semblable à celle de l'administration parentérale; cependant, la biodisponibilité est inférieure à 50 % *versus* supérieure à 80 % par la voie intramusculaire. Les tableaux suivants affichent les données pharmacocinétiques sur le midazolam pour les enfants. L'information provient de documents scientifiques publiés. Voir les tableaux 11 et 12.

Tableau 11 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam intraveineux chez des enfants après une dose intraveineuse unique ou de courtes perfusions intraveineuses

Nombre de patients	Âge (années)	Dose (mg/kg)	V _d , méthode de la surface (L/kg)	Demi-vie d'élimination t _{1/2} (heures)	Clairance (mL/min/kg)
18	12,8 ^a	0,08	-	1,45	8,0
20	8 à 17 ^b	jusqu'à 0,1	0,6	0,78	10,0
21	3,8 à 7,3 ^c	0,075 - 0,6	1,4 à 1,7 ^c	1,4 à 1,7 ^c	4,8 à 11,2 ^c
6	2,5 ^a	0,2	2,4	2,4	13,3
8	1 à 10 ^b	0,15	-	1,2	9,1

12	5 à 9 ^b	0,5	2,2	1,8	15,4
17	1,3 à 5,2 ^c	0,3	2,4 à 2,7 ^c	2,8 à 3,3 ^c	8,5 à 12,0 ^c
9	2 à 9 ^b	0,2	-	0,6	7,6
6	5 à 7	0,1	-	1,8	3,2
10	2 à 5 jours	0,2	-	6,5	2,0

^a Valeur moyenne

^b Intervalle réel

^c Intervalle des valeurs moyennes pour les sous-groupes

Tableau 12 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam intraveineux chez les enfants pendant et après une perfusion intraveineuse prolongée

Nombre de patients	Âge (années)	Débit de perfusion (mcg/kg/min)	Durée de la perfusion (heures)	Demi-vie d'élimination t½ (heures)	Clairance (mL/min/kg)
10	0,5 à 8,8 ^b	2 - 5	21 à 114	4,0 (n = 5)	-
10	4,9 ^a	0,8	16	3,1	9,6
15	1 à 5 jours ^b	1,0	60	12,0	1,7
187	0 à 10 jours ^b	1,15 ^a	62 ^a	-	1,17 ^a

^a Valeur moyenne

^b Intervalle réel

- Grossesse et allaitement** : Chez les animaux et les humains, le midazolam s'est révélé capable de traverser le placenta et d'entrer dans la circulation fœtale. Des données cliniques indiquent que le midazolam est excrété dans le lait humain. À la suite de l'administration orale, de faibles concentrations de midazolam peuvent être détectées pendant de courtes périodes. Des quantités mesurables de midazolam ont été découvertes dans le sérum veineux maternel, dans le sérum veineux ombilical et artériel et dans le liquide amniotique, ce qui indique que le médicament traverse la barrière placentaire chez les humains. De 15 à 60 minutes après une administration par voie intramusculaire de 0,05 mg/kg de midazolam, les concentrations sériques ombilicales veineuses et artérielles étaient toutes deux plus faibles que les concentrations veineuses maternelles.
- Insuffisance hépatique** : Les patients atteints d'une cirrhose alcoolique grave affichent des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale de l'organisme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#))
- Insuffisance rénale** : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la fraction libre du médicament peut être considérablement plus élevée que chez les sujets sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë (n = 6, âge moyen de 48 ans), la clairance totale dans l'organisme était plus basse (132 mL/min *versus* 198 mL/min), et la demi-vie d'élimination du midazolam était plus longue (13,2 heures *versus* 7,6 heures) que chez les patients ayant une fonction rénale normale (n = 33, âge moyen de 62 ans). Chez les patients qui présentent une atteinte rénale, l'excrétion du glucuronide de midazolam 1-hydroxyméthyl, le principal métabolite du midazolam, est diminuée. La dé-glucuronidation de ce métabolite peut augmenter sa concentration plasmatique qui, en retour, peut interférer avec l'hydroxylation du midazolam lui-même.

- **Obésité** : Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et les sujets obèses ont une demi-vie d'élimination du midazolam considérablement prolongée, et un volume de distribution accru.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

La température recommandée pour l'entreposage du Midazolam injectable est de 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après la ponction initiale.

Le Midazolam injectable est compatible et stable pendant 24 heures quand il est dilué à 0,1 à 0,5 mg/mL avec du dextrose injectable à 5 % ou du chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent, avant d'être administrés, faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier la limpidité et détecter la présence de particules, de précipités, de toute altération de la couleur ou de fuites, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

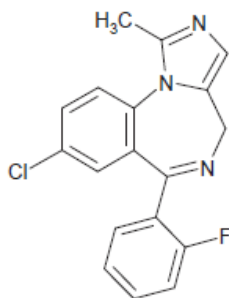
Nom propre : midazolam

Nom chimique : 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazépine

Formule moléculaire : $C_{18}H_{13}ClFN_3$

Poids moléculaire : 325,78 g/mol

Formule développée :



Description : Solide cristallin, blanc à jaune pâle, insoluble dans l'eau. Le sel de chlorhydrate de midazolam, qui se forme *in situ*, est soluble dans les solutions aqueuses. Son point de fusion se situe entre 161 °C et 164 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité subchronique

DL₅₀ du chlorhydrate de midazolam

Espèce	Souche	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	Période d'observation
Souris	Charles River	IV	(M) 47 (F) 48	14 jours
		IM	> 50	
Rat	Charles River	IV	> 50	14 jours
		IM	> 10a	

^a La plus forte dose administrée

Signes et symptômes

Baisse de l'activité motrice, relaxation musculaire, ataxie, perte du réflexe de redressement, hypnose et dépression respiratoire.

- **Administration IM sur deux semaines à des rats :** Un traitement de base au midazolam (5,0 mg/mL) a été administré par voie intramusculaire une fois par jour pendant deux semaines à des rats (12/sexe/groupe) à des doses de 0 (solution saline de témoin), de 0 (excipient témoin) et de 0,5, 1,6 ou 5,0 mg/kg.

La dose de 5,0 mg/kg/jour a induit une importante baisse de consommation d'aliments et une légère baisse dans le gain corporel chez les rats mâles. Des signes transitoires et liés à la dose de dépression du SNC ont été observés dans tous les groupes de traitement au midazolam dans les cinq minutes qui ont suivi les injections. La durée de ces effets pharmacologiques était de 2,0, 1,0 et 0,5 h dans les groupes des doses élevées, moyennes et faibles. Chez les rats de tous les groupes traités au midazolam, une myosite, une myodégénérescence et une myonécrose multifocales et extensives ont été observées au site d'injection. Les lésions étaient caractérisées par une myosite chronique active et étaient modérées à graves dans tous les groupes de traitement. Cependant, dans le groupe recevant à faible dose, les lésions étaient moins extensives relativement à la quantité de tissu touché.

- **Administration IV sur cinq semaines à des rats** : traitement de base au midazolam (5,0 mg/mL) a été administré par voie intraveineuse une fois par jour pendant cinq semaines à des rats (12/sexe/groupe) à des doses de 1,0, 2,5 ou 6,0 mg/kg. Un groupe témoin a reçu 1,2 mL/kg/jour de solution saline. La tolérance locale pendant les quatre premières semaines était bonne dans tous les groupes traités; cependant, pendant la dernière semaine de traitement, des injections intrapéritonéales ont été nécessaires chez la plupart des membres du groupe à dose élevée parce que la queue était enflée. Tous les animaux ont survécu à la période de traitement de cinq semaines. Une sédation et une ataxie ont été notées dans le groupe à dose élevée pendant plusieurs minutes après l'injection. Sauf pour des baisses minimales de 6 à 7 % du poids corporel chez les mâles qui recevaient des doses moyennes et élevées, aucun effet sur ce paramètre n'a été observée. La seule observation clinique de laboratoire a été une réduction aux protéines sériques chez les mâles dans le groupe des doses élevées.
- **Administration IM sur deux semaines à des chiens** : Un traitement de base au midazolam (5,0 mg/mL) a été administré par voie intramusculaire une fois par jour pendant deux semaines à des chiens (trois/sexe/groupe) à des doses de 0 (solution saline de témoin), de 0 (excipient témoin) et de 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg.

L'administration de 3,0 et de 1,0 mg/kg/jour de midazolam a été associée à des changements comportementaux liés à la dose et transitoires, et à des effets sur le système nerveux central.

Les concentrations sériques moyennes totales de créatine phosphokinase (CPK), d'alanine aminotransférase (SGPT) et d'aspartate aminotransférase (SGOT) étaient considérablement augmentées dans le groupe traité au moyen de 3,0 mg/kg/jour en comparaison au groupe témoin. Cependant, la valeur de SGOT était dans les valeurs normales.

Une cicatrisation focale légère a été observée aux sites d'injection chez les animaux traités et témoins.

- **Administration IV/IM sur cinq semaines à des chiens** : Dans une étude de cinq semaines sur la toxicité, un traitement de base au midazolam (5,0 mg/mL) a été administré par voie intraveineuse une fois par jour pendant cinq semaines à des chiens (trois/sexe/groupe), à des doses de 1,0 ou 6,0 mg/kg. Deux autres groupes de chiens (deux/sexe/groupe) ont reçu 2,5 mg/kg/jour par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le groupe témoin a reçu 1,2 mL/kg/jour de solution salée par voie intraveineuse.

Tous les animaux ont survécu à la période de traitement de cinq semaines. Pendant la première semaine, une sédation et une ataxie liées à la dose ont été remarquées pendant jusqu'à trois à cinq heures après une injection intraveineuse ou intramusculaire. Ces effets sont devenus considérablement moins prononcés après une semaine. Les valeurs de phosphatase alcaline étaient légèrement augmentées chez les animaux traités, bien qu'aucun lien manifeste avec la dose n'ait été relevé. Une augmentation des alpha1-globulines et une diminution des alpha2-globulines ont été notées chez les animaux traités. Une augmentation légère et non significative liée à la dose dans le poids hypophysaire et hépatique absolu a été observée; cependant, le poids relatif des organes n'a pas affiché de tendance semblable. L'évaluation post mortem a montré que la fréquence et la gravité des changements inflammatoires aux sites d'injection intraveineuse étaient semblables dans tous les groupes sauf à la dose élevée, où les deux paramètres étaient quelque peu supérieurs que chez les témoins.

- **Administration IV sur deux semaines à des lapins** : Dans une étude de toxicité sur deux semaines, une solution saline de maléate de midazolam (0,5 %) ou une formulation injectable de diazépam

(0,5 %) a été administrée par voie intraveineuse dans les veines marginales de l'oreille des lapins (quatre/groupe), à des doses de 1,5 ou 5,0 mg/kg/jour. Un cinquième groupe a reçu une solution de maléate de midazolam à 0,25 %, à raison de 1,5 mg/kg/jour.

À la dose de 5,0 mg/kg/jour, deux lapins ont reçu du midazolam pendant 14 jours et les deux autres pendant dix jours consécutifs.

Les injections de diazépam n'ont pu être administrées pendant plus de sept jours en raison de l'état nécrotique des oreilles. Les autres paramètres d'irritation, soit l'enflure, l'érythème et l'hémorragie, étaient marqués après l'injection de diazépam et modérés après le midazolam.

À la dose de 1,5 mg/kg/jour, le midazolam a été injecté pendant 14 jours, tandis que le diazépam a pu être administré pendant 11 à 13 jours consécutifs. On a remarqué une nécrose légère chez les lapins traités au midazolam et une nécrose grave chez les animaux traités au diazépam. L'enflure, l'érythème et l'hémorragie étaient légers à modérés après le midazolam et modérés à grave après le diazépam. Les lapins qui ont reçu 1,5 mg/kg/jour de midazolam dans la solution de 0,25 % ont montré moins de signes d'irritation que les lapins qui ont reçu la même dose de midazolam dans la solution de 0,5 %.

Une diminution de l'activité motrice, une relaxation musculaire et une hypnose (chez certains animaux) ont été notées chez les animaux traités au midazolam, tandis que les animaux traités au diazépam montraient une ataxie, une baisse de l'activité motrice et une relaxation musculaire.

Les niveaux sériques de phosphatase alcaline étaient élevés chez quelques lapins traités au midazolam, bien que ce ne fut pas un phénomène lié à la dose. Un lapin traité au moyen d'une dose élevée de midazolam avait une numération élevée de globules blancs.

Toxicité chronique

- **Étude orale d'un an chez les chiens :** Une étude de toxicité d'un an a été menée chez des chiens beagle (neuf/sexe/groupe) avec du maléate de midazolam. Le composé a été administré par voie orale sous forme de capsules de gélatine à des doses de 0 (témoin), de 1,0, 7,0 ou 45 mg/kg/jour, sept jours par semaine. La période de traitement de 53 semaines a été suivie d'une période de rétablissement de 14 semaines.

Deux chiens du groupe de la dose moyenne et un chien du groupe de la dose élevée sont décédés pendant l'étude après avoir reçu 280, 60 et 212 doses de midazolam, respectivement. Cependant, les observations macroscopiques et microscopiques indiquent que les décès n'étaient pas liés au traitement.

Les chiennes qui ont reçu la dose la plus élevée et les chiens qui ont reçu la dose moyenne et élevée de midazolam ont gagné considérablement moins de poids que les animaux témoins.

Les effets cliniques liés au traitement comprenaient la dépression du SNC et certains changements comportementaux, qui ont tous les deux chuté après quelques semaines de traitement. Des selles et une salivation anormales, des léchées et des vomissements ont été observés à la fois chez les animaux traités et chez les animaux témoins, mais la fréquence était plus élevée chez les chiens traités; on a observé qu'elle dépendait de la dose.

Les niveaux sériques de phosphatase alcaline ont augmenté considérablement chez les chiens et les chiennes des groupes de 45 mg/kg/jour; l'augmentation était en moyenne de l'ordre de huit fois par rapport aux niveaux avant le traitement. Les valeurs étaient quelque peu plus élevées chez les chiennes. L'anomalie était réversible, et à la fin de la période de rétablissement de 14 semaines, les niveaux sériques de phosphatase alcaline étaient considérablement inférieurs,

bien qu'ils n'aient pas atteint les niveaux avant le traitement. Les niveaux sériques de phosphatase alcaline ont aussi augmenté dans le groupe de la dose moyenne de midazolam, bien que dans une moindre mesure, et ils sont revenus à la normale pendant la période de rétablissement.

Les niveaux de gamma glutamyl transpeptidase (GGTP) étaient considérablement élevés et liés à la dose chez les chiens, et considérablement élevés à la dose la plus élevée chez les chiennes à la semaine 52. Les valeurs se situaient dans les intervalles normaux. Les niveaux sériques d'alanine aminotransférase (SGPT) étaient considérablement élevés chez les chiens mâles dans le groupe de la dose élevée, à la semaine 52.

Le poids du foie était considérablement élevé; ce changement était lié à la fois à la dose et à la durée. À la semaine 26, l'augmentation était significative sur le plan statistique dans le groupe de la dose élevée, tandis qu'à la semaine 52, elle est survenue dans le groupe de la dose moyenne et de la dose élevée. À la fin de la période de rétablissement de 14 semaines, le poids moyen du foie des chiens traités et témoins n'était pas différent sur le plan statistique.

L'évaluation microscopique du foie a révélé les pathologies suivantes : hypertrophie cellulaire parenchymateuse, taches cytoplasmiques altérées, granules jaunâtre-brunâtre dans les cellules parenchymateuses et verticilles de matériel éosinophile. Ces changements sont revenus à la normale chez le ¾ des chiens à la fin de la période de rétablissement de 14 semaines.

Mutagénicité

Dans le test Ames, avec et sans activation métabolique, au moyen de cinq souches de *Salmonella typhimurium* : Les résultats de TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 100 et TA 98 étaient négatifs à des concentrations de 50, 100 et 500 mcg de midazolam par plaque. La concentration de 750 mcg/plaque était trop toxique pour les bactéries et n'a pas pu être évaluée.

Le test de fluctuation (sans activation métabolique) n'a également révélé aucune mutagénicité pour le midazolam pour les souches TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *Salmonella typhimurium* à des concentrations qui peuvent aller jusqu'à 25 mcg/mL. Des concentrations plus élevées n'ont pas pu être évaluées à cause de la toxicité pour la bactérie.

Cancérogénicité

- **Administration orale de vingt-quatre mois à des souris** : Une étude de vingt-quatre mois sur le pouvoir cancérigène menée avec du midazolam oral (mélangé avec des aliments) a été menée chez des souris (80 mâles et 80 femelles par groupe) à des doses de 0 (groupe témoin 1), 0 (groupe témoin 2), 1, 9 ou 80 mg/kg/jour.

Chez les mâles du groupe de la dose élevée, la survie diminuait en comparaison aux groupes témoins. Le poids corporel moyen augmentait considérablement chez les souris mâles et femelles du groupe de la dose élevée et chez les souris femelles du groupe de la dose moyenne.

L'administration du midazolam sur 24 mois, au niveau de 80 mg/kg/jour, a fait en sorte que chez les mâles, la numération des globules blancs a chuté, a mené à une ulcération ou à une abrasion du prépuce, à des changements dans les voies urinaires et à une distension de la vessie.

Le poids du foie absolu et relatif moyen augmentait considérablement chez les souris mâles et femelles du groupe de la dose élevée et chez les souris mâles du groupe de la dose moyenne.

Une hypertrophie hépatocellulaire a été une observation importante chez les souris mâles et femelles de la dose de 80 mg/kg/jour et chez les souris mâles du groupe de la dose de 9 mg/kg/jour. Chez les souris femelles, la dose de 80 mg/kg/jour de midazolam a

considérablement augmenté l'incidence de néoplasmes hépatiques. Les masses ou nodules hépatiques, constatés à l'autopsie, étaient principalement des adénomes et des carcinomes, selon l'examen histologique. Des néoplasmes hépatiques ont aussi été constatés chez des souris femelles du groupe de la dose moyenne et faible, plus souvent que chez les animaux témoins; cependant, la différence n'était pas significative sur le plan statistique.

Chez les femelles du groupe de la dose élevée, on a constaté une incidence accrue d'hyperplasie folliculaire, d'adénomes ou de carcinomes de la thyroïde et une hausse significative de l'incidence de l'hypertrophie corticosurrénale et de l'hyperplasie médullosurrénale.

- **Administration orale de vingt-quatre mois à des rats :** Une étude de vingt-quatre mois sur le pouvoir cancérigène menée avec du midazolam oral (mélangé avec des aliments) a été menée chez des rats (90 mâles et 90 femelles par groupe) à des doses de 0 (groupe témoin 1), 0 (groupe témoin 2), 1, 9 ou 80 mg/kg/jour.

Chez les rates, l'administration du midazolam était associée à une baisse du poids corporel à la dose élevée et à une augmentation du poids corporel à une dose moyenne. Chez les rats, la dose de 80 mg/kg/jour a causé une hausse du poids corporel pendant la première partie de l'étude.

La dose de 80 mg/kg/jour était associée aux changements suivants dans les paramètres chimiques cliniques : une baisse du glucose sérique chez les mâles et les femelles à 26 semaines, une hausse de l'azote uréique sérique chez les femelles à 26 semaines et une albuminurie chez les mâles après 26 semaines, qui a persisté à 78 semaines. Plus tard, tous les paramètres ressemblaient à ceux des témoins.

Le poids absolu et relatif du foie a augmenté chez les mâles et chez les femelles traités avec 80 et 9 mg/kg/jour de midazolam. Le poids absolu du foie a aussi augmenté chez les femelles qui ont reçu la faible dose.

De plus, les changements suivants au poids des organes ont été mesurés chez les animaux traités avec la dose de 80 mg/kg/jour de midazolam; on a considéré qu'ils étaient liés au traitement : augmentation au poids absolu et relatif des reins chez les deux sexes, augmentation au poids absolu et relatif de la thyroïde chez les deux sexes, augmentation au poids absolu et relatif des glandes surrénales chez les mâles, diminution au poids absolu et relatif de l'hypophyse chez les femelles et diminution du poids des testicules.

Une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire liée à la dose et des changements aux tissus adipeux centrolobulaires ont été observés dans le foie des deux sexes. De plus, il y a eu une augmentation non significative sur le plan statistique de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les rates aux trois doses.

Chez les rats traités avec 80 mg/kg/jour de midazolam, l'incidence de tumeurs thyroïdiennes (adénomes et carcinomes) était considérablement plus élevée. L'incidence se limitait aux adénomes folliculaires; aucune augmentation n'a été observée dans l'incidence de carcinomes folliculaires.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

- **Fertilité et performance de reproduction générale :** Dans une étude sur la reproduction, on a administré à des rats une injection de maléate de midazolam à des doses de 1,0, 4,0 ou 16,0 mg/kg/jour par intubation orale. La dose la plus élevée a induit d'importants effets pharmacologiques, notamment la sédation et l'ataxie, qui ont duré jusqu'à 2 heures. Vingt-quatre rats mâles ont été traités pendant 62 jours avant l'accouplement et pendant la période

d'accouplement, et 24 rates ont été traitées 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 13 de la gestation (groupe A) ou au jour 21 de la lactation (groupe B). Les rats du groupe témoin ont reçu une intubation quotidienne de l'excipient. Environ la moitié des rats ont été sacrifiés au jour 13 de la gestation. On a permis aux autres mères de mettre bas pour des évaluations périnatales et postnatales subséquentes. Elles ont été sacrifiées au jour 21 de lactation.

La fonction des gonades, le comportement de reproduction, le taux de conception, les stades précoces et tardifs de la gestation, la parturition, la lactation, la viabilité néonatale et la croissance des petits n'ont subi aucun effet indésirable quand le midazolam était administré par voie orale à des doses qui allaient jusqu'à 16 mg/kg/jour.

- **Tératologie - rats (IV)** : Une étude de tératologie a été menée chez des groupes de 30 rats à qui l'on a administré du maléate de midazolam par voie intraveineuse à des doses de 0,2, 1,0 ou 4,0 mg/kg/jour, du jour 7 au jour 15 de la gestation. Un groupe de femelles n'a pas reçu d'injection et a servi de groupe témoin non traité. Un deuxième groupe témoin a reçu une injection d'excipient. Des fœtus de 20 rats par groupe sont nés par césarienne. On a permis à dix autres rats par groupe de mettre bas pour une évaluation postnatale subséquente des petits.

Dans le groupe de la césarienne, le poids maternel moyen a considérablement diminué pendant la gestation chez les mères qui recevaient la dose de 4,0 mg/kg/jour.

Il n'y avait aucune différence considérable entre les animaux témoins et traités pour ce qui est de la taille moyenne de la portée, du poids fœtal moyen, de la répartition des fœtus selon le sexe, du nombre de fœtus mort-nés, du taux de résorption ou du pourcentage de portées qui affichaient une résorption. Aucune augmentation d'anomalie squelettique ou de tissu mou externe n'a été relevée, et l'incidence de variations squelettiques était comparable dans tous les groupes.

Dans le groupe des rats qui ont reçu 1,0 et 4,0 mg/kg/jour et à qui l'on a permis de mettre bas, une petite augmentation de perte post-implantation a été notée. On considère cela en tant que produit de fœtus résorbés ou de cannibalisme chez les petits. Dans le groupe de traitement de 4,0 mg/kg/jour, deux des 133 petits ont affiché une paralysie partielle des membres de devant et des membres arrière, ainsi qu'une faible coordination motrice.

- **Tératologie - lapins (IV)** : Une étude de tératologie a été menée chez des groupes de 15 lapines blanches à qui l'on a administré du maléate de midazolam par voie intraveineuse à des doses de 0,2, 0,6 ou 2,0 mg/kg/jour, du jour 7 au jour 18 de la gestation. Un groupe témoin de 30 lapins a reçu des injections d'excipient. Un deuxième groupe de 15 lapins a servi de groupe témoin non traité.

Une sédation était présente chez tous les lapins traités au midazolam; la gravité et la durée dépendaient de la dose. Les paramètres de prétraitement (pourcentage d'animaux gravides, nombre moyen de corps jaunes et sites d'implantation) étaient semblables chez les animaux traités et les groupes témoins. De plus, il n'y a pas eu de différences significatives entre les animaux témoins et traités pour ce qui est de la taille moyenne de la portée, du poids fœtal moyen, de la longueur moyenne vertex-coccyx, de la répartition des fœtus selon le sexe et de l'indice de viabilité sur 24 heures des petits. Le taux de résorption et le pourcentage des portées qui affichaient une résorption étaient un peu plus élevés chez les animaux qui ont reçu une dose de 2,0 mg/kg/jour de midazolam. La fréquence d'anomalies externes, viscérales et squelettiques était semblable chez les témoins et chez ceux qui ont reçu une dose moyenne et élevée de midazolam. Cependant, à la dose de 0,2 mg/kg/jour de midazolam, 9 fœtus sur 10 et 6 fœtus sur 10 avaient des anomalies externes (paupières ouvertes) et squelettiques (fente palatine), respectivement.

- **Étude chez les rats en périnatalité et en postnatalité (IV) :** Une étude périnatale et postnatale a été menée chez des groupes de 20 rats à qui l'on a administré du maléatede midazolam par voie intraveineuse à des doses de 0,2, 1,0 ou 4,0 mg/kg/jour, à partir du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 de la lactation. Un groupe témoin de 20 rats a reçu des injections d'excipient. Un deuxième groupe de rats a servi de groupe témoin non traité.

Le midazolam intraveineux a induit une ataxie chez les mères, dont la gravité et la durée dépendaient de la dose.

Les gains de poids maternels étaient considérablement réduits dans le groupe de la dose de 4,0 mg/kg/jour le jour de la mise bas et dans les groupes de la dose de 1,0 et de 4,0 mg/kg/jour au jour 7 de lactation. Les effets légers, mais importants suivants ont été observés dans le groupe de la dose de 4,0 mg/kg/jour : période de gestation prolongée, taille moyenne de la portée réduite et hausse des pertes post-implantation.

Les retards de développement foëtaux, la lactation, la viabilité néonatale et la croissance des petits n'ont pas été touchés par le traitement au midazolam. Aucune anomalie externe, viscérale et squelettique n'a été observée dans les groupes de traitement.

Risque de pharmacodépendance

À ce jour, seules les données animales peuvent être consultées.

Risque de pharmacodépendance

À ce jour, seules les données animales peuvent être consultées.

- **Dépendance physique :** La dépendance physique a été étudiée chez plusieurs espèces. Chez les singes cynomolgus qui ont une dépendance au phénobarbital, le midazolam, dans des doses orales qui pouvaient aller jusqu'à 10 mg/kg, n'a pas supprimé les symptômes d'abstinence, qui apparaissaient quand on retirait le phénobarbital. Une dose de 20 mg/kg de midazolam a supprimé certains des signes mineurs (appréhension, hyperirritabilité, piloérection), mais l'effet était probablement lié à une sédation générale.

Le midazolam, lorsqu'administré à une dose orale maximale de 135 mg/kg/jour pendant 28 jours consécutifs, a induit uniquement des symptômes légers de sevrage chez les singes cynomolgus. L'administration pendant 28 jours additionnels n'a pas intensifié les symptômes de sevrage. Par ailleurs, le phénobarbital a induit un sevrage de gravité intermédiaire, et plusieurs benzodiazépines ont causé un sevrage intensifié après la deuxième période de 28 jours au lieu de la première.

Des signes traduisant un sevrage n'ont pas été décelés chez les rats ni chez les chiens à la fin de l'étude sur la toxicité de 18 ou de 12 mois, respectivement.

L'administration intraveineuse de l'antagoniste des benzodiazépines flumazénil (Ro 15- 1788) n'a pas précipité des symptômes de sevrage chez les singes qui recevaient un traitement chronique au midazolam.

- **Auto-administration :** Chez des babouins que l'on a entraînés à s'auto-injecter de la cocaïne, les barbituriques et les benzodiazépines ont toutes deux été autoadministrées, bien qu'à teneurs variées. Les barbituriques ont continué d'avoir un taux élevé d'auto-injection chez tous les animaux, et dans une vaste gamme de posologies. Le midazolam a aussi induit des taux élevés d'auto-injection, bien que ce ne fut pas chez tous les animaux, et uniquement dans un intervalle posologique étroit. Les benzodiazépines, avec leur rythme d'élimination lent, ont conservé des

niveaux modestes d'auto-administration. L'élimination rapide du midazolam pourrait contribuer à l'effet observé.

- **Distinction entre les médicaments** : Chez des rats entraînés pour distinguer la solution saline du diazépam, le midazolam, comme d'autres benzodiazépines, a induit une réponse dépendante de la dose et appropriée pour le diazépam.

Études sur l'irritation

- **Irritation veineuse – lapins** : La dose de base de midazolam (de 2,0 et de 5,0 mg/mL), administrée par voie intraveineuse dans les veines d'oreilles des lapins à une dose unique de 0,7 mg/kg, a induit une irritation minime aux oreilles.
- **Irritation musculaire – lapins** : Le potentiel d'irritation intramusculaire de la dose de base de midazolam (5,0 mg/mL) et de son excipient a été testé chez des lapins à des volumes de 1,0 et 0,1 mL. L'administration d'une dose unique de 1,0 mL de midazolam a induit une hémorragie et une nécrose modérées, tandis que l'excipient a induit une hémorragie légère et une nécrose minime. À 0,1 mL, le midazolam a induit une très légère hémorragie et une nécrose bien définie; l'excipient a aussi induit une très légère hémorragie, mais sans nécrose. L'étude a indiqué que le midazolam peut causer une légère irritation musculaire à la suite d'une administration intramusculaire.
- **Tests d'hémolyse – chiens** : La posologie de base de midazolam administrée par voie intraveineuse (1,0 mg/mL) à des chiens n'a pas induit d'hémolyse après une dose de 0,7 mg/kg (0,7 mL/kg) en environ 30 secondes.

Cependant, une injection intraveineuse d'une dose de 0,7 mg/kg (0,14 mL/kg) de la formulation de base d'injection de midazolam 5,0 mg/mL a induit une légère hémolyse dans un échantillon de plasma non dilué après le traitement.

Aucune hémolyse n'a été observée chez les animaux traités avec de la solution saline normale à un volume de 0,7 ou 0,14 mL/kg.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{T/C}VERSED INJECTION® (solution, 1 mg/mL et 5 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 041163, Monographie de produit, Hoffman-La Roche Limited. (16 juin 1997)
2. ^{T/C}MIDAZOLAM INJECTION (solution, 1 mg/mL et 5 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 250748, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. (12 novembre 2021)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{T/C} MIDAZOLAM INJECTABLE

Midazolam injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre le **Midazolam injectable** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du **Midazolam injectable**.

Mises en garde et précautions importantes

Graves événements cardiorespiratoires : De graves événements cardiorespiratoires et parfois mortels se sont produits chez des personnes prenant le Midazolam injectable. Le Midazolam injectable ne doit jamais être utilisé que dans un milieu de soins de santé où vous pouvez être étroitement surveillé et que de l'oxygène soit à la portée de la main, ainsi que d'autres médicaments appropriés et les équipements nécessaires pour la réanimation.

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation : Même si vous prenez le Midazolam injectable de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation, qui peut entraîner une surdose et la mort, en particulier s'il est pris avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

Votre médecin doit :

- vous parler des risques du traitement par le Midazolam injectable ainsi que d'autres options de traitement (y compris non médicamenteuses);
- évaluer votre risque de manifester ces comportements avant de vous prescrire le Midazolam injectable;
- surveiller l'apparition de signes et de symptômes de mauvaise utilisation et d'abus pendant votre traitement par le Midazolam injectable. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre le Midazolam injectable, ou si vous ne l'utilisez pas comme indiqué, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez le Midazolam injectable dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage : Si vous cessez soudainement de prendre le Midazolam injectable, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir Autres mises en garde à connaître)

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de Midazolam injectable ou de changer de médicament.

Le Midazolam injectable avec des opioïdes : La prise de Midazolam injectable avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- **somnolence importante;**
- **diminution de l'état de conscience;**
- **difficultés respiratoires;**
- **coma;**
- **mort.**

Pourquoi utilise-t-on le Midazolam injectable?

Le Midazolam injectable est utilisé avant une chirurgie et d'autres procédures diagnostiques. Cela aide à provoquer de la somnolence, à diminuer l'anxiété et à diminuer votre mémoire de la chirurgie ou de la procédure. Il est également utilisé chez les patients en USI (unité de soins intensifs) qui sont sous sédation et sur des appareils respiratoires.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de commencer un traitement par le Midazolam injectable, car le Midazolam injectable pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus sensibles aux effets secondaires.

Comment le Midazolam injectable agit-il?

Le Midazolam injectable appartient à une classe de médicaments appelés benzodiazépines. Il agit en calmant le cerveau et les nerfs.

Quels sont les ingrédients du Midazolam injectable?

Ingrédients médicinaux : midazolam

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, alcool benzylique, chlorure de sodium, eau pour injection, édétate disodique, hydroxyde de sodium

Le Midazolam injectable se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution de 1 mg/mL ou 5 mg/mL

N'utilisez pas le Midazolam injectable si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) au midazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres composants de Midazolam injectable (voir **Quels sont les ingrédients du Midazolam injectable**)
- Vous avez de graves problèmes pulmonaires, tels que la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Vous avez une augmentation de la pression dans votre œil (glaucome aigu à angle fermé)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir le Midazolam injectable, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- Vous avez des problèmes cardiaques ou pulmonaires
- Vous avez des problèmes de foie ou de rein
- Vous souffrez de myasthénie grave, une maladie qui provoque une faiblesse musculaire

- Vous avez déjà eu un problème lié à
 - la consommation de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites ou
 - l'alcool
- Vous avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience)
- Vous avez déjà eu des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) ou d'autres problèmes de santé mentale graves
- Vous avez déjà eu des problèmes de peau
- Vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestin
- Vous avez déjà eu des réactions allergiques graves
- Vous avez des problèmes de vision tels qu'une vision floue
- Vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte
- Vous allaitez. Le Midazolam injectable passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Sevrage : Si vous cessez soudainement votre traitement, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, ou potentiellement mortels. Certains de ces symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption du Midazolam injectable.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez le Midazolam injectable pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez le Midazolam injectable comme indiqué pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de dire si vous êtes en état de manque ou si votre affection réapparaît (rechute).

Informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Les graves symptômes de sevrage comprennent les suivants :

- sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- confusion grave, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive (delirium tremens);
- sentiment de dépression;
- sentiment d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations);
- comportements et pensées hyperactifs (manie);
- croire en des choses qui n'existent pas (psychose);

- convulsions (crises convulsives), dont certaines sont prolongées;
- idées ou actes suicidaires.

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, consultez le **tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter le Midazolam injectable, d'en réduire la dose ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité;
- informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Prise de Midazolam injectable avec des opioïdes : La prise de Midazolam injectable avec des opioïdes peut provoquer une grave somnolence et des difficultés respiratoires.

Informez votre médecin de ce qui suit :

- vous prenez des opioïdes;
- un médicament opioïde vous est prescrit après avoir commencé à prendre le Midazolam injectable

Conduite de véhicules et utilisation de machines : NE conduisez PAS ou n'utilisez pas de machines lourdes ou n'effectuez pas de tâches qui nécessitent une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets qu'un médicament opioïde et que le Midazolam injectable ont sur vous. Même si vous ne prenez pas Le Midazolam injectable avec un opioïde, vous ne devez pas conduire ou effectuer d'autres tâches nécessitant une attention pendant au moins 24 heures après avoir pris le Midazolam injectable, ou jusqu'à ce que tous les effets, tels que la somnolence, se soient dissipés.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme le Midazolam injectable peuvent provoquer une somnolence, des étourdissements et affecter votre équilibre. Vous présentez un plus grand risque de chute, pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute si vous :

- prenez d'autres sédatifs
- prenez de l'alcool
- êtes une personne âgée;
- présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de Midazolam injectable avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante;
- difficultés respiratoires;

- coma;
- mort.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec le Midazolam injectable :

- barbituriques et autres médicaments qui provoquent de la somnolence ou diminuent l'anxiété
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, tels que l'itraconazole et le fluconazole
- érythromycine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes
- saquinavir, un médicament utilisé pour traiter le VIH/SIDA
- valproate de sodium, un médicament utilisé pour prévenir les convulsions
- alcool

Comment le Midazolam injectable s'administre-t-il :

- Le Midazolam injectable sera administré soit sous forme d'injection dans votre muscle, soit sous forme d'injection directement dans votre veine
- Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité pour éviter de ressentir des symptômes de sevrage.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en fonction de votre âge, de votre poids et du type d'intervention médicale que vous subissez.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Midazolam injectable, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Le Midazolam injectable vous sera administré dans un établissement de santé. Votre professionnel de la santé s'assurera que vous n'oubliez pas une dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au Midazolam injectable?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez le Midazolam injectable. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- chutes et fractures
- mal de tête
- vertiges
- somnolence
- se sentir agité
- confusion

- nausées, vomissements
- hoquet
- toux
- peau, éruption cutanée surtout chez les enfants

Effets secondaires graves, fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Surdosage : somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Sevrage : Les symptômes graves Catatonie : sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir Delirium tremens : grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive Sentiment de dépression Dissociation : sentiment d'être déconnecté de la réalité Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles Manie : comportement et pensées hyperactifs Psychose : croire à des choses qui n'existent pas Convulsions : (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables Idées ou actes suicidaires Autres symptômes : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de		✓	

la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété ou attaques de paniques; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Réaction au site d'injection : douleur, sensation de brûlure, rougeur, chaleur ou gonflement au site d'injection.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants
- Conserver entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après la ponction initiale.

Pour en savoir davantage au sujet de Midazolam injectable :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la Monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->

[pharmaceutiques.html](#)), le site Web du fabricant <https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 4 juillet 2022