

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

^{T/C}**MIDAZOLAM INJECTION SDZ**

Midazolam

Sans agent de conservation

Solution, 1 mg/mL et 5 mg/mL, intramusculaire, intraveineux

Norme Sandoz

Benzodiazépine

Anesthésique-sédatif administré en prémédication

Sandoz Canada Inc.
110, rue de Lauzon
Boucherville, QC
J4B 1E6
<https://www.sandoz.ca>

Date d'approbation initiale :
3 Avril 2012

Date de révision :
13 Décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250749

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.2 Personnes âgées	12/2021
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	12/2021
4 Posologie et Administration, 4.1 Considérations posologiques	12/2021
4 Posologie et Administration, 4.5 Dose oubliée	12/2021
7 Mises en garde et précautions	12/2021
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	12/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	9
4.3 Reconstitution.....	13
4.4 Administration.....	13
4.5 Dose oubliée.....	14
5 SURDOSAGE.....	15
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	15
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	16
7.1 Populations particulières.....	21
7.1.1 Femmes enceintes.....	21
7.1.2 Allaitement.....	21

7.1.3	Enfants	21
7.1.4	Personnes âgées	21
8	EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1	Aperçu des effets indésirables	22
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	22
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	23
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	24
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	24
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	27
9.4	Interactions médicament-médicament.....	27
9.5	Interactions médicament-aliment.....	29
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	29
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1	Mode d'action	29
10.2	Pharmacodynamie.....	30
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		37
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	37
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
15	MICROBIOLOGY	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MIDAZOLAM INJECTION SDZ (midazolam) est indiqué comme :

- prémédication intramusculaire avant une chirurgie ou des procédures 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, qui ont besoin de sédation à l'unité de soins intensifs (USI).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation pour MIDAZOLAM INJECTION SDZ dans la population pédiatrique pour :

- la sédation, l'effet anxiolytique et/ou l'amnésie pour des procédures diagnostiques ou thérapeutiques
- la pré-anesthésie
- en tant que composante de l'anesthésie durant des 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) : Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. La sédation intraveineuse avec MIDAZOLAM INJECTION SDZ est contre-indiqué chez les patients âgés ou affaiblis en dehors du cadre des soins intensifs. 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

MIDAZOLAM INJECTION SDZ est contre-indiquée chez les patients qui ont :

- une hypersensibilité connue à ce médicament, aux benzodiazépines ou à toute ingrédient de la formulation, incluant tout ingrédient non médicinal ou une composante de l'emballage. Pour la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

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

Une sédation intraveineuse marquée avec MIDAZOLAM INJECTION SDZ est contre-indiquée chez :

- les patients âgés ou affaiblis en dehors du cadre des soins intensifs
- les patients n'étant pas suffisamment alertes pour répondre correctement à des demandes verbales

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Événements cardiorespiratoires graves

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.

Midazolam injection SDZ 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, y compris MIDAZOLAM INJECTION SDZ, 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 MIDAZOLAM INJECTION SDZ.
- Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.
- MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme MIDAZOLAM INJECTION SDZ, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels. Avec l'administration répétée ou continue :

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de MIDAZOLAM INJECTION SDZ.
- Mettre fin au traitement par MIDAZOLAM INJECTION SDZ 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 INJECTION SDZ 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

General

- MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible. L'utilisation à long-terme de MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit être évitée.
- La dose de midazolam doit être individualisée avec soin.
- Comme c'est le cas d'autres sédatifs, il y a une importante variabilité entre les patients pour ce qui est des besoins posologiques de midazolam; ces besoins peuvent aussi changer avec le temps.
- Les doses utilisées pour une sédation par voie intraveineuse doivent toujours être restreintes aux faibles niveaux spéciaux recommandés, et il faut porter une attention particulière au moment de choisir et d'exclure les patients qui pourraient être particulièrement susceptibles aux réactions cardiaques et respiratoires indésirables.
- La posologie du midazolam doit ultérieurement être ajustée selon le type et la quantité de prémédication administrée.
- À l'extérieur de l'USI, le midazolam ne doit pas être administré chez des patients qui ont subi un choc, qui sont dans le coma ou qui présentent une intoxication aiguë à l'alcool, une insuffisance rénale ou une grave dépression des signes vitaux.
- Des réactions comme une agitation, des mouvements involontaires, une hyperactivité et

une combativité ont été signalées. Si ces réactions surviennent, la réaction à chaque dose de midazolam et à tout autres médicaments, y compris les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant que l'on ne procède à l'administration du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations Péri-opératoires](#)).

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 patients âgés, une surveillance accrue est recommandée.
- Une surveillance attentive et une administration lente sont essentielles si le médicament est utilisé chez des patients âgés ou affaiblis.
- Les patients âgés sont plus susceptibles de souffrir de dépression et/ou d'un arrêt respiratoire avec des doses excessives ou une administration rapide ou en bolus IV unique (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Respiratoire](#)).

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.
- Chez les patients 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 du 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, MIDAZOLAM INJECTION SDZ 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.

Sédation intraveineuse

- MIDAZOLAM INJECTION SDZ pour une 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 »](#); [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.
- Le midazolam peut être utilisé seul ou combiné 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. Pour des 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 INJECTION SDZ doit être réduite chez les patients qui ont 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 e doivent être calculées en mg/kg, et les doses initiales et toutes doses subséquentes doivent toujours être titrées 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.

Sédation 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 réduit.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prémédication intramusculaire

Pour une sédation préopératoire et pour brouiller le souvenir des événements péri-opératoires

Adultes : La dose recommandée de MIDAZOLAM INJECTION SDZ est de 0,07 à 0,08 mg/kg IM (la dose IM habituelle est d'environ 5 mg pour un adulte d'âge moyen), administrée 30 à 60 minutes avant une opération.

Patients âgées et/ou affaiblis : 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 IM. Le midazolam fait effet dans les 15 minutes, et son effet maximal survient 30 à 60 minutes après l'injection.

Enfants : Pour une sédation avant l'anesthésie ou des 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 d'un médicament additionnel). 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 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 de 1 mg/mL de MIDAZOLAM INJECTION SDZ est recommandée pour la sédation IV, afin de faciliter une injection lente. Voir 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 avec prémédication (opioïdes ou dépresseurs du SNC, voir 4.1 Considération posologiques)
	Dose initiale	Dose totale	
Adultes (18-55 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); affaiblies; atteintes d'une maladie chronique; 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 II.

Tableau 2 – Dose recommandée et modification posologique pour une sédation intraveineuse par injection intermittente pour les patients 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	Pour tous les patients, titrer lentement jusqu'à l'effet désiré. La dose initiale doit être administrée en 2 à 3 minutes; attendre 2 à 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
6 à 12 ans	0,025 à 0,05 mg/kg	0,4 mg/kg	
12 à 17 ans	Suivre la posologie des adultes (voir Tableau 1)		

Âge du patient	Dose initiale	Dose totale	Commentaires
			sédation approprié soit atteint.

Perfusion intraveineuse continue, pour la sédation dans les 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 INJECTION SDZ 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 INJECTION SDZ peuvent être administrées pour augmenter ou maintenir l'effet désiré. Une évaluation fréquente au moyen d'échelles de 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 inotropique) 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 MIDAZOLAM INJECTION SDZ est administré rapidement.

Au moment d'entreprendre une perfusion avec MIDAZOLAM INJECTION SDZ chez des patients dont la fonction hémodynamique est compromise, la dose de départ habituelle de MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit être titrée 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

MIDAZOLAM INJECTION SDZ ne doit pas être administré comme dose intraveineuse rapide aux nouveaux-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 INJECTION SDZ 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 titrée selon l'âge et l'état clinique du patient. 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 divisée 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	Patient sans prémédication		Patient avec prémédication (opioïdes ou dépresseurs du SNC, voir 4.1 Considérations posologiques)	
	Dose initiale	Paliers		
Adultes (18-55 ans)	0,3 à 0,35 mg/kg	Au besoin pour compléter l'induction, des doses additionnelles d'environ 25 % de la dose initiale peuvent être utilisées.	0,15 à 0,35 mg/kg	Au besoin pour compléter l'induction, des doses additionnelles 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 avec une maladie systémique grave ou tout autre affaiblissement	0,2 à 0,25 mg/kg Dans certains cas, une quantité aussi faible que 0,15 mg/kg suffit	Le besoin de doses additionnelles pour compléter l'induction doit être évalué par l'anesthésiste.	0,15 à 0,2 mg/kg Dans certains cas, une quantité aussi faible que 0,15 mg/kg suffit	Le besoin de doses additionnelles pour compléter l'induction doit être évalué par l'anesthésiste.

Sédation à l'USI

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

Tableau 4 – Dose recommandée et modification posologique pour la sédation à l'USI

Type de patient	Dose bolus	Perfusion initiale	Dose max.	Parties de la dose
Patient 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 selon une proportion de 25 à 50 % de la dose initiale à des intervalles de 30 minutes.
Patient avec prémédication	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 est compatible avec Injection de dextrose 5 % et Injection de chlorure de sodium 0,9 %. Les formulations 1 mg/mL et 5 mg/mL peuvent toutes deux être diluées avec Injection de chlorure de sodium 0,9 % ou Injection de dextrose 5 %.

MIDAZOLAM INJECTION SDZ est compatible et stable pendant 24 heures quand il est dilué à 0,03 à 0,5 mg/mL avec une injection de dextrose 5 % ou une injection de chlorure de sodium 0,9 %.

4.4 Administration

MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit être uniquement administré par voie intramusculaire ou intraveineuse. La sécurité et l'efficacité du midazolam à la suite d'une administration par voies non intraveineuse et non intramusculaire n'ont pas été établies.

Intramusculaire : MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit être injecté profondément dans le muscle.

Intraveineux : Le midazolam doit être utilisé pour une sédation par voie intraveineuse uniquement avec prudence, et il ne doit pas être administré en bolus unique ou par injection intraveineuse rapide.

Les dangers d'une injection intra-artérielle de solutions de midazolam chez les humains sont inconnus; par conséquent, il faut prendre des précautions contre les injections intra-artérielles non intentionnelles. Il faut aussi éviter l'extravasation.

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 que le réflexe de la toux et un laryngospasme accrus peuvent survenir avec des procédures endoscopiques perorales, l'utilisation d'un anesthésique topique et la disponibilité des mesures correctives nécessaires sont recommandées. Pendant les bronchoscopies diagnostiques courantes chez des patients qui présentent une rétention de CO₂, l'utilisation de prémédications opioïdes est recommandée.

Enfants : 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations Péri-opératoires](#)).

Le midazolam doit être administré immédiatement avant l'intervention, en petites doses, et titré lentement jusqu'à ce que l'effet sédatif désiré soit atteint. On suggère un titrage initial

avec une petite dose, comme 2 à 2,5 mg (voir le Tableau 3), administrée en 2 à 3 minutes pour un adulte en santé moyen. Après environ 2 minutes, la dose peut être titrée davantage en petites quantités de la dose initiale au besoin, jusqu'à ce que l'effet de sédation désiré soit atteint. Attendre environ 2 minutes après chaque administration pour évaluer entièrement l'effet sédatif. Des doses d'entretien additionnelles peuvent être administrées dans une proportion de 25 % de la dose initiale pour maintenir le niveau de sédation désiré, uniquement par titrage lent. Le résultat désiré peut habituellement être atteint en 3 à 6 minutes, selon la dose totale administrée et si une prémédication opioïde a été administrée ou non. Lorsqu'elle est indiquée, la prémédication opioïde réduit la variabilité de la réponse du patient.

Avant d'administrer le midazolam pour une sédation par voie intraveineuse, il est essentiel d'assurer :

- une expérience dans l'administration de médicaments pour une sédation par voie intraveineuse
- une surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles qui peuvent survenir chez des patients singuliers
- les moyens et un aménagement nécessaires pour une prise en charge immédiate de ces patients

Il faut faire preuve d'un grand soin au moment d'administrer Midazolam injection SDZ, surtout par voie intraveineuse, aux personnes âgées, aux patients très malades et à ceux dont la réserve pulmonaire est limitée, en raison de l'occurrence possible de sédation excessive et/ou d'apnée ou de dépression respiratoire. Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique présentent une sensibilité inhabituelle à l'effet dépresseur du midazolam sur la respiration (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sédation USI

Au moment d'administrer MIDAZOLAM INJECTION SDZ en perfusion continue pour une sédation à l'USI, il faut que les changements du débit d'administration se fassent lentement (à des intervalles de 30 minutes) pour éviter une hypotension et/ou une surdose. La dose doit être modifiée progressivement, par paliers de 25 à 50 % de la dose originale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La posologie doit être titrée au niveau de sédation désiré; le fait de se fier à la cinétique prévue peut entraîner une importante surdose. La demi-vie d'élimination du midazolam est variable et peut être considérablement plus longue que ce que l'on voit lors d'une administration à court terme (p. ex., l'induction d'anesthésie) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Le rétablissement peut dépendre de la durée de la perfusion et sera plus long si la perfusion dure plus de 24 heures.

4.5 Dose oubliée

- MIDAZOLAM INJECTION SDZ peut produire des signes et 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 convient d'éviter un arrêt soudain et le traitement - même s'il n'est que de courte durée - doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite.

- 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 signes et symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les manifestations d'une surdose de midazolam sont : une sédation, une somnolence, une confusion, une atteinte à la coordination, des réflexes diminués, des effets indésirables au niveau des signes vitaux, un coma et peut-être un arrêt cardiorespiratoire.

Traitement

Le traitement de la surdose est le même que celui qui suit une surdose d'autres benzodiazépines. Il faut surveiller les signes vitaux de façon continue, dont un ECG immédiatement après la surdose, et des mesures de soutien générales doivent être prises. Il faut prendre des mesures immédiates pour garder les voies respiratoires dégagées et pour une ventilation assistée. S'il n'est pas déjà présent, un cathéter de perfusion doit être installé et d'autres mesures doivent être prises pour assurer la réanimation. Si une hypotension se développe, le traitement peut comprendre une thérapie liquidienne par voie intraveineuse, une remise en position normale et d'autres mesures correctives appropriées. La réanimation cardiopulmonaire peut être nécessaire. À l'heure actuelle, on ne sait pas si la dialyse péritonéale, la diurèse forcée ou l'hémodialyse sont utiles pour traiter une surdose de midazolam.

L'antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil, est un antidote spécifique pour des cas de surdose connus ou soupçonnés (pour le mode d'emploi, consultez la monographie de produit du flumazénil). Il faut faire preuve de prudence au moment d'utiliser le flumazénil dans les cas de doses excessives d'un mélange de médicaments et chez les patients dont l'épilepsie est traitée avec des benzodiazépines.

Pour traiter une surdose 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, Intraveineux	Solution, 1 mg/mL, 5 mg/mL	Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, eau

MIDAZOLAM INJECTION SDZ 1 mg/mL est offert en ampoules à usage unique de 2 mL, 5 mL et 10 mL, en boîtes de 10.

MIDAZOLAM INJECTION SDZ 5 mg/mL est offert en ampoules à usage unique de 1 mL, 2 mL, et 10 mL, en boîtes de 10.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Utilisation concomitante avec des opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment MIDAZOLAM INJECTION SDZ et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, réservez 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 benzodiazépines comporte un risque similaire.

Si un médecin prend la décision d'administrer MIDAZOLAM INJECTION SDZ 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 INJECTION SDZ plus faible que celle indiquée et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà MIDAZOLAM INJECTION SDZ, 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](#)).

Avisez les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque MIDAZOLAM INJECTION SDZ est utilisé conjointement avec des opioïdes.

Avertissez 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.

Cancérogène et mutagène

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 à la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

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. Une observation rigoureuse des avertissements et des mises en garde recommandés quant à l'utilisation de ce médicament est donc requise pour réduire au minimum l'incidence de ces réactions.

Chutes et fractures

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines en raison d'effets indésirables tels que de la sédation, des vertiges et de l'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.

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.

Considérations péri-opératoires

Les patients opérés ou les patients affaiblis qui sont à risque élevé ont besoin d'une plus faible dose, que ce soit en tant que prémédication ou pour une sédation intraveineuse ou l'induction d'une anesthésie.

Des réactions comme une agitation, des mouvements involontaires (y compris des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires), une hyperactivité et une combativité ont été signalés. Ces réactions peuvent être dues à une dose inadéquate ou excessive ou à une administration inappropriée de midazolam; cependant, il faut envisager la possibilité d'hypoxie cérébrale ou de réactions paradoxales véritables. Si ces réactions surviennent, la réaction à chaque dose de midazolam et de tout autres médicaments, y compris les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant de procéder à une intervention.

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 : Les patients pédiatriques qui reçoivent leur congé doivent être accompagnés d'un aidant responsable.

Dépendance/tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme MIDAZOLAM INJECTION SDZ, 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 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).

- Discutez des risques liés au traitement par MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (y compris les options non pharmacologiques).
- Évaluez 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 MIDAZOLAM INJECTION SDZ. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, MIDAZOLAM INJECTION SDZ ne doit être administré que si cela est jugé médicalement nécessaire, en faisant preuve d'une extrême prudence et en exerçant une surveillance étroite.
- MIDAZOLAM INJECTION SDZ devrait toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible.
- Tous les patients recevant des benzodiazépines 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 MIDAZOLAM INJECTION SDZ, peuvent provoquer des signes et 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 (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées.

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

Les autres signes et 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, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Informez les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à un changement de médicament.
- Soulignez 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](#); [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Sevrage; 4.1 Considérations posologiques](#))

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 états pathologiques particuliers](#)). Il faut donc faire preuve de prudence au moment d'administrer le midazolam à ces patients.

Musculo-squelettique

Les patients myasthéniques présentent un potentiel pour la décompensation respiratoire si une substance ayant les propriétés d'un dépresseur du SNC et/ou d'un relaxant musculaire est administrée. Cependant, ces patients myasthéniques avec 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

On a observé que l'injection de midazolam cause une amnésie antérograde reliée à la dose, ou des souvenirs réduits ou absents des événements qui suivent l'administration du médicament.

Ophtalmologique

Le midazolam a diminué la pression intra-oculaire chez les sujets sans maladie oculaire, mais n'a pas empêché les hausses provoquées par la succinylcholine ou l'intubation endotrachéale. Les patients atteints de glaucome n'ont pas été étudiés.

Rénal

Les patients atteints d'une 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 états pathologiques particuliers](#)). Il faut donc faire preuve de prudence au moment d'administrer le midazolam à ces patients.

Respiratoire

Système respiratoire : Les dangers des problèmes respiratoires peuvent augmenter quand 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 ENCADRÉ « 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 répond pas aux consignes verbales (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Maladie pulmonaire obstructive chronique : Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique peuvent présenter une sédation et une dépression respiratoire prolongées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé Reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

Il n'y a pas d'études adéquates ou bien contrôlées avec MIDAZOLAM INJECTION SDZ chez les femmes enceintes. Les études animales avec d'autres agents sédatifs anxiolytiques suggèrent une augmentation du risque de malformations congénitales (voir [7.1.1 Femmes enceintes; 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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 dont le travail est commencé 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 causer une dépression respiratoire chez 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 états pathologiques particuliers, Femmes enceintes 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](#)).

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 injection 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 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. (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 injection. 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 particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent donc pas nécessairement les taux observés en pratique et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 – Effets indésirables les plus souvent signalés pendant le traitement en association avec le midazolam dans des programmes de recherche clinique

	Prémédication 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

	Prémédication IM n = 380 (%)	Sédation IV n = 512 (%)	Induction IV n = 1 073 (%)	Sédation IV à l'USI n = 115 (%)
Diminution de la tension artérielle moyenne	6,3	29,9	30,8	17,0
Hypotension				26,0*
Augmentation de la fréquence du pouls	7,1	29,9	36,0	
Diminution de la fréquence du pouls	9,5	16,8	12,6	
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	
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

^a : N = 130

^b : N = 500

* L'hypotension pendant la sédation à l'USI a été définie en tant que tension artérielle systolique ≤90 mmHg, tension artérielle diastolique ≤50 mmHg ou chute significative de la tension artérielle, sur le plan clinique.

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 souvent signalés étaient l'atteinte des voies respiratoires et l'hypoventilation. Cela s'est produit le plus souvent lorsqu'utilisé en association avec des opioïdes ou d'autres agents anesthésiques. Le second événement indésirable le plus fréquent avec l'utilisation à long terme était le syndrome de sevrage.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables survenant à une incidence plus faible, généralement inférieure à 1 %, sont :

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

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

Troubles gastro-intestinaux : goût acide, salivation excessive et vomissements.

Troubles immunitaires : réactions allergiques, y compris le choc anaphylactique.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : raideurs musculaires.

Troubles oculaires : Vision trouble, diplopie, nystagmus, perturbation visuelle, difficulté à fixer un point, myosis, mouvement cyclique des paupières.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : oreilles bouchées et perte d'équilibre.

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Laryngospasme, bronchospasme, dyspnée, respiration superficielle, hyperventilation et respiration sifflante.

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; ataxie.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

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

Lésions, intoxication et complications chirurgicales : sédation excessive.

Troubles cardiaques : hypotension, bradycardie et arrêt cardiaque/cardiopulmonaire.

Troubles généraux et état au site d'administration : inefficacité, réponse paradoxale et 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 de combativité, agitation et hallucinations.

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

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.

L’incidence des tolérances locale et veineuse observées durant les premières expériences avec le midazolam sont indiquées 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 (%)
LOCALE			
Douleur au site d’injection	3,7	---	---
Douleur pendant l’injection du médicament	0,0	0,4	7,5
Induration au site d’injection	0,5	---	---
Enflure au site d’injection	0,0	0,0	0,2
Érythème au site d’injection	0,5	---	---
Soulèvement épidermique de type urticaire au site d’injection	---	---	0,2
Chaleur au site d’injection	---	---	0,1
Brûlure au site d’injection	---	---	0,1
Hématome au site d’injection IV	---	---	0,3
VEINE			
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
Réaction papulo-érythémateuse 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 en raison d’effets indésirables tels que de la sédation, des vertiges et de l’ataxie. Le risque est plus élevé chez les personnes prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et 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 MIDAZOLAM INJECTION SDZ. 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

L'utilisation concomitante de MIDAZOLAM INJECTION SDZ et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

- 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.

(voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de barbituriques, 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 sécobarbitol et la combinaison 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.

MIDAZOLAM INJECTION SDZ ne cause pas de changement cliniquement 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 sous 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 apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 8 - Interactions médicament-médicaments 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).	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

Nom propre/nom usuel	Effet	Commentaire clinique
		terme 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 (1200 mg t.i.d.) à 12 volontaires en santé a diminué la clairance 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.	Des doses bolus de midazolam intraveineux peuvent être administrées avec le saquinavir. Pendant une perfusion de midazolam prolongée, une 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.

Nom propre/nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre la cyclosporine et le midazolam.	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 de la lidocaïne avec les protéines plasmatiques chez les patients qui subissent un traitement aux antiarythmiques ou une anesthésie régionale avec la lidocaïne.	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun 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 GABA-ergique, 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 niveau 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.

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 lorsqu'une prémédication 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 titrée 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 en 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

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)
Volontaires :				
Homme :				
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
Femme :				
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 :				
Homme :				
30 ans ^e	0,2	2,3	1,44	0,49
82 ans ^e	0,2	8,5	3,63	0,34
Femme :				
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 Valeur la plus faible de l'intervalle dans l'étude (la moyenne n'est pas indiquée).

c Chez deux patients gravement malades qui présentaient une atteinte rénale et une insuffisance rénale avec une atteinte hépatique, une t_{1/2} de 18 heures et de 21 heures, respectivement, a été signalée (Shelly MP et coll., Anesthesia 1987;42:619-26).

d Dose absolue.

e Âge moyen.

Pharmacocinétique de patients dans l'unité de soins intensifs (USI) des adultes

La pharmacocinétique du midazolam à la suite d'une perfusion intraveineuse continue a été déterminée chez des patients intubés et ventilés mécaniquement, sans toutefois être gravement malades. La pharmacocinétique de patients gravement malades en raison d'un dysfonctionnement de systèmes multiples est imprévisible; on recommande donc que le midazolam soit titré en fonction de l'effet souhaité.

Type de patient	Posologie		Valeurs pharmacocinétiques		
	Doses bolus* (mg/kg)	Débit de perfusion de maintien (mg/kg/h)	C _{ss} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Clairance totale dans l'organisme (L/kg/h)
Pontage de greffe pour la maladie coronarienne (n = 30)	0,015 0,03 0,05	0,014 à 0,017	66	9,3	0,26

45 à 71 ans					
Chirurgie aortique abdominale (n = 30)	0,03	0,036	76	6,2	0,52
50 à 76 ans	0,06	0,054	132	6,2	0,40
	0,10	0,080	205	6,5	0,41

* Les doses bolus de 0,05, 0,06 et 0,10 mg/kg administrées dans ces études ne sont pas recommandées dans la 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 %. À la suite d'une administration intramusculaire, le temps moyen qu'il faut pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de midazolam est d'une demi-heure. Les concentrations maximales aussi bien de midazolam que de 1-hydroxyméthyl midazolam, après une administration intramusculaire, sont environ la moitié de celles qui sont obtenues après des doses intraveineuses équivalentes. Il n'y a cependant aucune corrélation directe entre les effets cliniques et les niveaux sanguins de midazolam.

Intraveineux

Après une injection intraveineuse, le midazolam est rapidement métabolisé en 1-hydroxyméthyl midazolam, 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-hydroxyméthyl midazolam. Le midazolam est lié aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 % chez les sujets normaux.

Élimination

Intramusculaire

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

Intraveineux

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 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 états pathologiques particuliers

- **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 celles 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. Voir les Tableaux 11 et 12.

Tableau 11 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam pour l'administration intraveineuse chez des enfants après une dose unique ou de courtes perfusions

Nombre de Patients	Âge (années)	Dose (mg/kg)	V _d , méthode de zone (L/kg)	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 à 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 pour l'administration intraveineuse chez les enfants pendant et après une perfusion prolongée

Nombre de Patients	Âge (années)	Débit de perfusion (mcg/kg/min)	Perfusion Durée (heures)	t _{1/2} d'élimination (heures)	Clairance (mL/min/kg)
10	0,5 à 8,8 ^b	2 à 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 : Moyenne réelle

- **Femmes enceintes 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. Les données cliniques indiquent que le midazolam est excrété dans le lait humain. À la suite d'une 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 avec 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'une 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

Conserver entre 15°C et 30 °C. Protéger de la lumière.

MIDAZOLAM INJECTION SDZ est compatible et stable pendant 24 heures quand il est dilué à 0,03 à 0,5 mg/mL avec une injection de dextrose 5 % ou une injection de chlorure de sodium 0,9 %.

Comme pour tous les médicaments à administration parentérale, les préparations pour injection IV doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier la limpidité et détecter la présence de particules, de précipités et de fuites éventuels, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

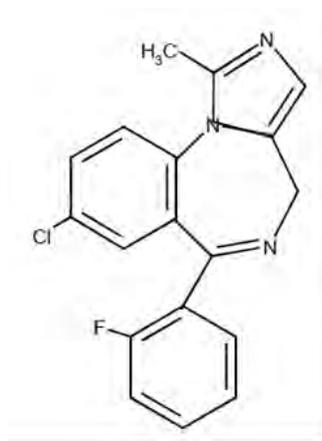
Aucune

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	midazolam
Nom chimique :	8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H-imidazo [1,5- α][1,4] benzodiazépine
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{13}ClFN_3$ 325,8 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche à jaune. Pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'éthanol, soluble dans le méthanol. Le sel de chlorhydrate du midazolam, formé in situ, est soluble dans les solutions aqueuses. Intervalle de fusion : 161 à 164 °C
-------------------------------	---

14 ESSAIS CLINIQUES

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

15 MICROBIOLOGY

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité subchronique

Tableau 13 – 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	
Rats	Charles River	IV	> 50	14 jours
		IM	> 10 ^a	

^a Dose la plus élevée 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, respectivement. 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 à faible dose, les lésions étaient moins extensives relativement à la quantité de tissu touché.

- **Administration IV sur cinq semaines à des rats**

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 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 observé. La seule observation clinique de laboratoire a été une réduction aux protéines totales 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 saline 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'a 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 0,25 % de maléate de midazolam, 1,5 mg/kg/jour.

À une 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 ont dû être interrompues après 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

- **Administration orale d'un an à 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 3 chiens sur 4 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 deux ans 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, chez les mâles, a mené à la chute de la numération des globules blancs, 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 cancérogène 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 subséquentes 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 morts-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 pré-traitement (pourcentage d'animaux enceintes, 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 foetal 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.

- **Administration à des rats en périnatalité et en postnatalité (IV)**

Une étude périnatale et postnatale a été menée chez des groupes de 20 rates 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, 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 fœtaux, 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.

- **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 auto-administrées, 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

MIDAZOLAM INJECTION, 1 mg/mL et 5 mg/mL. Numéro de contrôle : 200642. Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. 8 Mars 2017.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^{T/C}MIDAZOLAM INJECTION SDZ

Midazolam Solution

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MIDAZOLAM INJECTION SDZ** et lors de chaque renouvellement par la suite. 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 de **MIDAZOLAM INJECTION SDZ**.

Mises en garde et précautions importantes

Troubles cardiaques et respiratoires graves : Des troubles cardiaques et respiratoires graves et parfois fatals se sont produit chez des personnes prenant MIDAZOLAM INJECTION SDZ. MIDAZOLAM INJECTION SDZ doit seulement être utilisé dans un milieu de soins de santé où vous pouvez être surveillé de près et où de l'oxygène ainsi que des médicaments et des équipements appropriés pour la réanimation sont accessibles.

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation : Même si on vous administre MIDAZOLAM INJECTION SDZ exactement de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus, de mauvaise utilisation, de dépendance physique et de réactions de sevrage. L'abus et la mauvaise utilisation peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier si vous prenez MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec :

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

Votre professionnel de la santé doit :

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

Conservez MIDAZOLAM INJECTION SDZ dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage : Si vous cessez soudainement de prendre MIDAZOLAM INJECTION SDZ, 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 professionnel de la santé avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de MIDAZOLAM INJECTION SDZ ou de changer de médicament.**

MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec des opioïdes : La prise de MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

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

Pourquoi MIDAZOLAM INJECTION SDZ est-il utilisé?

- MIDAZOLAM INJECTION SDZ est utilisé avant une opération ou d'autres interventions médicales. Il aide à provoquer de la somnolence, à diminuer l'anxiété et à diminuer vos souvenirs de la procédure. Il est également utilisé chez les patients de l'USI (Unité de Soins Intensifs) qui sont sous sédatifs et sur des appareils respiratoires.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par MIDAZOLAM INJECTION SDZ, car MIDAZOLAM INJECTION SDZ pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus sensibles aux effets secondaires.

Comment MIDAZOLAM INJECTION SDZ agit-il?

MIDAZOLAM INJECTION SDZ appartient à une classe de médicaments appelés benzodiazépines. Il agit en calmant le cerveau et les nerfs.

Quels sont les ingrédients dans MIDAZOLAM INJECTION SDZ?

Ingrédients médicinaux : midazolam

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium.

MIDAZOLAM INJECTION SDZ est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Solution; 1 mg / mL, 5 mg / mL

Ne prenez pas MIDAZOLAM INJECTION SDZ si :

- vous êtes allergique (sensibilité) au midazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres ingrédients de MIDAZOLAM INJECTION SDZ (Voir **Quels sont les ingrédients dans MIDAZOLAM INJECTION SDZ?**)
- vous souffrez de troubles pulmonaires graves, tels qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- vous avez une pression élevée dans vos yeux (glaucome aigu à angle fermé)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MIDAZOLAM INJECTION SDZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des troubles cardiaques ou pulmonaires
- avez des troubles hépatiques ou rénales
- souffrez de myasthenia gravis, une maladie provoquant une faiblesse musculaire

- avez déjà eu un problème lié à :
 - l'abus de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites, ou
 - l'alcool
- avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience)
- avez déjà eu des hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là) ou des problèmes de santé mentale sévères
- avez déjà eu des problèmes de peau
- avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestin
- avez déjà eu une réaction allergique sévère
- avez des problèmes de vue comme une vision floue
- êtes enceinte ou planifiez de devenir enceinte
- allaitez. MIDAZOLAM INJECTION SDZ est présent dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

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 de MIDAZOLAM INJECTION SDZ.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez MIDAZOLAM INJECTION SDZ pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez MIDAZOLAM INJECTION SDZ 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 professionnel de la santé 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)
- grave confusion, 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 :

- discutez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter MIDAZOLAM INJECTION SDZ, d'en réduire la dose ou de changer de médicament
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité
- informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou arrêté votre traitement

MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec des opioïdes : La prise de MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec des opioïdes peut provoquer une grave somnolence et des difficultés respiratoires.

Informez votre professionnel de la santé de ce qui suit :

- vous prenez des opioïdes
- un médicament opioïde vous est prescrit après avoir commencé à prendre MIDAZOLAM INJECTION SDZ

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 MIDAZOLAM INJECTION SDZ ont sur vous. Même si vous ne prenez pas MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec un opioïde, vous ne devez pas conduire ou faire d'autres tâches qui nécessitent votre attention pendant au moins 24 heures après avoir pris MIDAZOLAM INJECTION SDZ ou jusqu'à ce que tous les effets, tels que la somnolence, se soient dissipés.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme MIDAZOLAM INJECTION SDZ peuvent vous faire sentir somnolent, étourdi et affecter votre équilibre. Cela augmente votre risque de chute, pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute, particulièrement si vous :

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de MIDAZOLAM INJECTION SDZ avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante
- difficultés respiratoires
- coma
- mort

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MIDAZOLAM INJECTION SDZ :

- 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 prendre MIDAZOLAM INJECTION SDZ :

- MIDAZOLAM INJECTION SDZ vous sera administré soit sous forme d'injection dans votre muscle, soit directement dans votre veine.
- Votre professionnel de la santé diminuera lentement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé 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.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MIDAZOLAM INJECTION SDZ, 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 :

MIDAZOLAM INJECTION SDZ 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 à MIDAZOLAM INJECTION SDZ?

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

- chutes et fractures
- maux de tête
- vertiges
- somnolence
- sentiment d’agitation
- confusion
- nausées, vomissements
- hoquet
- toux
- éruption cutanée, surtout chez les enfants

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
INCONNU			
Surdose : 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 comprennent les suivants : 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;		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15°C et 30°C. Protéger de la lumière. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après la première utilisation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MIDAZOLAM INJECTION SDZ :

- 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 www.sandoz.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 13 décembre 2021