

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Midazolam

Prêt à l'emploi

Solution stérile, 1 mg/mL, intraveineuse

Sans conservateur

Benzodiazépine

Anesthésique-sédatif administré en prémédication

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec, Canada
J4B 1E6

Sterinova Inc.
3005 Avenue Jose Maria Rosell
Saint-Hyacinthe, QC
J2S 0J9

Date d'approbation initiale:
20 avril 2020

Date de révision:
11 avril 2024

Nº de contrôle de la présentation : 273441

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.2 Personnes âgées	2024-03
3 Encadré « Mises En Garde et Précautions Importantes »	2024-03
4 Posologie et Administration, 4.1 Considérations posologiques	2024-03
4 Posologie et Administration, 4.5 Dose oubliée	2024-03
7 Mises En Garde et Précautions	2024-03
7 Mises En Garde et Précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2024-03

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 Généralités	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Allaitement	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.1 Aperçu des effets indésirables	17
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	17
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques - enfants	18
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	19
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants.....	19
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché	21

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1	Interactions médicamenteuses graves	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	21
9.3	Interactions médicament-comportement	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action.....	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		31
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	31
14	ESSAIS CLINIQUES	31
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	41
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		42
Entreposage :.....		49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MIDAZOLAM INJECTION USP (midazolam) est indiqué pour :

- 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 pour usage pédiatrique de MIDAZOLAM INJECTION USP pour :

- la sédation peut être nécessaire pendant le traitement dans un contexte de soins critiques. (voir [4.1 considérations posologiques](#); [4.2 dose recommandée et modification posologique](#); [7.1.3 Enfants](#))

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>55 ans) : Les preuves suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. La sédation intraveineuse avec MIDAZOLAM INJECTION USP est contre-indiquée chez les patients âgés ou affaiblis en dehors 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

L'injection de midazolam est contre-indiquée chez les patients avec :

- une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)
- insuffisance pulmonaire aigu.
- maladie pulmonaire obstructive chronique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Respiratoire](#))
- un glaucome aigu à angle étroit.

Une sédation intraveineuse avec MIDAZOLAM INJECTION USP est contre-indiquée avec :

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

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes Graves

Évènements Cardiorespiratoires

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

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

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

L'utilisation de benzodiazépines, incluant MIDAZOLAM INJECTION USP, 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 USP.
- Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.
- MIDAZOLAM INJECTION USP doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme MIDAZOLAM INJECTION USP, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de MIDAZOLAM INJECTION USP.
- Mettre fin au traitement par MIDAZOLAM INJECTION USP 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 USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes](#)).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Généralités

- MIDAZOLAM INJECTION USP 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 USP 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 peri-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 personnes âgées, une surveillance accrue est recommandée.
- Une surveillance attentive et une administration lente sont essentielles si le médicament est utilisé chez les personnes âgées ou les personnes affaiblies.
- Des doses excessives ou une administration rapide ou en bolus IV unique peuvent entraîner une dépression et/ou un arrêt respiratoires, surtout chez les patients âgés ou affaiblis (voir [3](#)

[ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Enfants

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

Sédation intraveineuse

- MIDAZOLAM INJECTION USP pour une sédation par voie intraveineuse doit toujours se faire lentement (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 4.4 Administration](#)). Des injections par voie intraveineuse rapides peuvent causer une dépression respiratoire ou de l'apnée, qui requièrent une assistance respiratoire ou une ventilation contrôlée.
- La dose initiale et toutes doses subséquentes doivent toujours être titrées lentement; elles doivent être administrées en 2 à 3 minutes et il faut prévoir environ 2 minutes pour évaluer complètement l'effet sédatif. Afin de faciliter une injection plus lente, il est recommandé d'utiliser la formulation de 1 mg/mL.
- La dose de MIDAZOLAM INJECTION USP doit être réduite chez les patients ayant reçu une prémédication opioïde ou d'autres agents sédatifs, y compris le midazolam (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Enfants

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

Sédation à l'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

Enfants

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 USP 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 USP 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 USP est administré rapidement.

Au moment d'entreprendre une perfusion avec MIDAZOLAM INJECTION USP chez des patients dont la fonction hémodynamique est compromise, la dose de départ habituelle de MIDAZOLAM INJECTION USP 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 la saturation en oxygène.

Nouveau-nés

MIDAZOLAM INJECTION USP ne doit pas être administré par injection rapide chez les nouveau-nés prématurés et à terme.

Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, chez les nouveau-nés prématurés et à terme, des perfusions intraveineuses continues de MIDAZOLAM INJECTION USP 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.

Sédation à l'USI

Pour entreprendre et maintenir une sédation à l'USI chez des patients intubés et ventilés mécaniquement : voir le tableau 1.

Tableau 1 : Dose recommandée et modification posologique pour la sédation à l'USI

Type de patient	Dose Bolus	Perfusion initiale	Dose max.	Parties de la dose
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
Avec prémédication	0,015 à 0,03 mg/kg	0,01 à 0,03 mg/kg/h	0,07 mg/kg/h	

4.4 Administration

MIDAZOLAM INJECTION USP doit être uniquement administré par voie intraveineuse.

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

Intraveineuse : Le midazolam ne doit être utilisé pour la sédation intraveineuse qu'avec prudence, le midazolam ne doit pas être administré rapidement ni en bolus unique.

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'extrasation.

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 (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4.1 Considérations posologiques](#))

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 USP, 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 déresseur du midazolam sur la respiration (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Sédation à l'USI

Au moment d'administrer une injection de midazolam 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. 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

Arrêt suite à une administration répétée ou continue

- MIDAZOLAM INJECTION USP peut produire des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond après un arrêt brusque ou une réduction rapide de la dose (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)). Il 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 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 avec 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, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution stérile, 1mg/mL	chlorure de sodium, l'édétate de disodium, hydroxyde de sodium, eau pour injection

MIDAZOLAM INJECTION USP 1 mg/mL est offerte sous forme de solution dans des sacs en plastique de 100 mL à usage unique, emballés avec un suremballage de film opaque.

Chaque mL de solution aqueuse stérile contient : 1 mg de midazolam (de l'acide chlorhydrique est ajouté pour la solubilisation), du chlorure de sodium pour la tonicité, de l'acide chlorhydrique et, si nécessaire, de l'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH, ainsi que de l'eau pour préparations injectables. Midazolam injectable USP ne contient pas d'agent de conservation.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Utilisation concomitante avec des opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment MIDAZOLAM INJECTION USP 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 analgésiques opioïdes comporte un risque similaire.

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

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Cardiovasculaire

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

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

Chutes et fractures

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

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

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

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

Dépendance/Tolérance

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

Le risque de toxicomanie augmente avec l'administration de doses plus élevées et une utilisation à plus long terme, mais peut également se produire à court terme (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de toxicomanie est plus important chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcool).

- Discutez des risques liés au traitement par MIDAZOLAM INJECTION USP 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 USP. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, MIDAZOLAM INJECTION USP 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 USP devrait toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible.
- Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter les signes et symptômes de mauvais usage et d'abus. Si l'on soupçonne un trouble lié à la consommation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter vers un programme de traitement de la toxicomanie, le cas échéant.

Sevrage

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

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

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

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

- Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement, lequel doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite, même s'il n'est administré que pendant une courte durée.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, 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, 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 conditions particulières](#)). Il convient donc d'être prudent lors de l'administration du midazolam à ces patients.

Musculo-squelettique

Myasthénie: 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.

Ophthalmologique

Les benzodiazépines telles que MIDAZOLAM INJECTION USP sont contre-indiquées chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le midazolam a abaissé la pression intraoculaire chez les sujets sans maladie oculaire, mais n'a pas empêché les augmentations provoquées par la succinylcholine ou l'intubation endotrachéale. Les patients atteints de glaucome n'ont pas été étudiés.

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

Rénal

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

Santé reproductive : Potentiel féminin et masculin

- **Risque tératogène:**

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

Respiratoire

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

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

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Selon la documentation publiée, les enfants ont en général besoin de doses de midazolam plus élevées que les adultes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des convulsions ont été observées chez les enfants, le plus souvent chez les bébés

et les nouveau-nés prématurés (voir [8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants](#)).

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

Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui reçoivent des agents déprimeurs du système cardiorespiratoire de façon concomitante sont aussi particulièrement susceptibles aux réactions indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation en oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients 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 USP. Ces effets et ces fluctuations sont touchés par le caractère léger ou profond de l'anesthésie, la manœuvre instrumentale, l'intubation et l'utilisation de médicaments concomitants. Les fluctuations des signes vitaux les plus souvent observées comprennent une baisse du volume et/ou de la fréquence respiratoires et l'apnée, ainsi que des variations de la tension artérielle et du pouls. S'il est utilisé en tant que sédatif intraveineux, le midazolam produit davantage de chutes de la tension artérielle moyenne que le diazépam.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Les réactions indésirables les plus souvent signalées avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique sont énumérées dans le Tableau 3. 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 3 : Réactions indésirables les plus souvent signalées avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique

Système organique	Effet indésirable	%			
		Préméd IM N = 380	Sédation IV N = 512	Induction IV N = 1 073	Sédation IV à l'USI N = 115
Cardio-vasculaire	Augmentation de la tension artérielle moyenne	2,6	8,0	16,7	6,9
	Diminution de la tension artérielle moyenne	6,3	29,9	30,8	17,0
	Hypotension				
	Augmentation de la fréquence du pouls	7,1	29,9	36,0	26,0*
	Diminution de la fréquence du pouls	9,5	16,8	12,6	
Respiratoire	Rythme respiratoire accru/tachypnée	11,5a	36,9	0,1	
	Rythme respiratoire diminué	10,8a	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
Gastro-intestinal	Confusion	0,3	0,6	0,9	2,8
	Hoquet	0,3	0,4b	6,0	0,9
	Nausées	0,5	0,8b	4,0	
	Vomissements	0,5	0,6b	3,5	

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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

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

Gastro-intestinal: Goût acide, salivation excessive nausées et maux de dents.

Immunitaire: Réactions allergiques, y compris le choc anaphylactique.

Musculo-squelettique: raideurs musculaires.

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

Ophthalmologie: trouble de vision, diplopie, nystagmus, perturbation visuelle, difficulté à fixer un point, myosis, mouvement cyclique des paupières.

Peau: érythème, éruptions cutanées, prurit et urticaire.

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

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

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

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

Lésions, intoxication et complications chirurgicales: sédation excessive

Cardiovasculaire: hypotension, bradycardie, arrêt cardiaque/cardiopulmonaire.

Hépatique/biliaire/pancréatique: 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.

Neurologique: 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.

Psychiatrique: syndrome de sevrage, réaction combative, agitation, hallucination. **Respiratoire :** arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, apnée, hypoxie et désaturation en oxygène.

Troubles généraux et conditions du site d'administration: inefficacité, réponse paradoxale, baisse de la réponse thérapeutique

L'incidence des tolérances locale et veineuse observées durant les premières expériences avec le midazolam sont indiquées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Incidence des tolérances locale et veineuse

Effets indésirables sur les tolérances locale et veineuse	Incidence, en %		
	Préméd IM N = 380	Sédation IV N = 512	Induction IV N = 1073
LOCALE			
Douleur au site d'injection			
Douleur pendant l'injection du médicament	3,7	---	---
Induration au site d'injection	0,0	0,4	7,5
Enflure au site d'injection	0,5	---	---
Érythème au site d'injection	0,0	0,0	0,2
Soulèvement épidermique de type urticaire au site d'injection	0,5	---	---
Chaleur au site d'injection	---	---	0,2
Brûlure au site d'injection	---	---	0,1
Hématome au site d'injection IV	---	---	0,1
	---	---	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. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis.

Toxicomanie/sevrage : Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines comme MIDAZOLAM INJECTION USP. 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 USP 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, utilisation concomitante avec des opioïdes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de barbituriques, d'alcool, d'opioïdes ou d'autres déprimeurs 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.

Sur le plan clinique, l'injection de midazolam ne cause pas de changement significatif dans l'apparition ou la durée d'action d'une dose unique de succinylcholine par intubation. Le midazolam n'offre

aucune protection contre les changements circulatoires caractéristiques notés après l'administration de succinylcholine ou de pancuronium.

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

Le métabolisme du midazolam est principalement modulé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 (CYP3A4). Environ 25 % de la totalité du système du cytochrome P-450 dans le foie adulte est issu de la sous-famille CYP3A4. Les inhibiteurs et les inducteurs de cet isoenzyme peuvent mener à une interaction médicamenteuse avec le midazolam. Des données issues de rapports spontanés ainsi que d'études cinétiques chez les humains indiquent que le midazolam peut interagir avec des composés qui influent sur les isoenzymes hépatiques 3A4 du cytochrome P-450 ou qui sont aussi métabolisés par ce dernier. Les données indiquent que ces composés (cimétidine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, kétoconazole, fluconazole et itraconazole) influencent la pharmacocinétique du midazolam (hausse de la C_{max} et de l'ASC) et peuvent augmenter la période de sédation (l'azithromycine n'a peu d'effet ou aucun effet sur la pharmacocinétique du midazolam). Par conséquent, les patients qui reçoivent les composés mentionnés ci-dessus ou d'autres médicaments qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P-450 (y compris le saquinavir) avec le midazolam doivent être 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 énumérés dans le tableau 5 sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire celles identifiées comme contre-indiquées).

Tableau 5: Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Effet	Commentaire clinique
Itraconazole et fluconazole	Coadministration du midazolam et de l'itraconazole ou du fluconazole a prolongé la demi-vie d'élimination du midazolam de 2,9 à 7,0 heures (itraconazole) ou de 2,9 à 4,4 heures (fluconazole).	L'itraconazole et le fluconazole, lors de l'administration de doses bolus de midazolam pour une sédation à court terme, n'ont pas augmenté l'effet du midazolam à un niveau cliniquement significatif; une réduction de doses de midazolam n'est donc pas requise. Cependant, l'administration de doses élevées de midazolam peut nécessiter un ajustement posologique. Des perfusions de midazolam à long terme 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	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	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.
Cyclosporine	Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre la cyclosporine et le midazolam.	Par conséquent, la posologie du midazolam n'a pas besoin d'être ajustée si le médicament est administré avec la cyclosporine.
Nitrendipine	La nitrendipine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam.	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux	La pharmacocinétique du midazolam par voie intramusculaire n'a pas été touchée par l'utilisation de	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.

	contraceptifs oraux.	
Lidocaïne	Le midazolam n'a eu aucun effet sur la liaison avec les protéines plasmatiques de la lidocaïne 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 déprimeurs 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.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

L'administration intraveineuse de midazolam diminue, d'une manière correspondant à la dose, la concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'halothane requis pour l'anesthésie générale.

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

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

10.3 Pharmacocinétique

La dose de midazolam ne doit pas s'appuyer sur les valeurs pharmacocinétiques; elle doit toujours être 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 6: Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam pour l'administration intramusculaire et intraveineuse

Type de patient	Intervalle posologique (mg/kg)	Élimination $t_{1/2}^a$ (h)	Volume de distribution ; V_d (L/kg)	Clairance totale dans l'organisme ; (CTO) (L/h/kg)
Sujets normaux 21 à 50 ans	0,07 à 0,25	1,0 ^b à 2,8	0,80 à 1,64	0,24 à 0,43
Chirurgie (non urgente) 30 à 54 ans	0,15 à 0,45	3,0 à 3,9	1,67 à 3,21	0,37 à 0,51
Insuffisance cardiaque congestive 33 à 67 ans	0,1	6,5	2,50	0,27
Dysfonctionnement hépatique 21 à 59 ans	0,07	2,4	1,77	0,50
Cirrhose alcoolique grave 39 à 54 ans	0,075	3,9	1,49	0,32
Insuffisance rénale chronique ^c 24 à 68 ans	0,20	3,3	3,40	0,60

Volontaires :				
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_½ 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. Voir tableau 7

Tableau 7 : Résumé de la posologie du midazolam et des paramètres pharmacocinétiques pour la sédation à USI

Type de patient	Posologie		Valeurs pharmacocinétiques		
	Doses bolus* (mg/kg)	Débit de perfusion de maintien (mg/kg/h)	Css (ng/mL)	t _½ (h)	Clairance totale dans l'organisme (L/kg/h)

Pontage de greffe pour la maladie coronarienne (n = 30) 45 à 71 ans	0,015 0,03 0,05	0,014 à 0,017	66	9,3	0,26
Chirurgie aortique abdominale (n = 30) 50 à 76 ans	0,03 0,06 0,10	0,036 0,054 0,080	76 132 205	6,2 6,2 6,5	0,52 0,40 0,41

* Les doses bolus de 0,05, 0,06 et 0,10 mg/kg administrées dans ces études ne sont pas recommandées 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.

Intraveineuse

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.

Intraveineuse

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

Sédation à USI

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

Populations et conditions particulières

- **Enfants** : Chez les enfants en santé de un an et plus, les propriétés pharmacocinétiques du midazolam sont semblables à celles chez les adultes. La clairance normalisée en fonction du poids est semblable ou supérieure à celle des adultes, et la demi-vie d'élimination est semblable ou inférieure à 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. L'information provient de documents scientifiques publiés. Voir tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam intraveineux chez des enfants après une dose intraveineuse unique ou de courtes perfusions intraveineuses

Nombre de Patients	Âge (années)	Dose (mg/kg)	V _d , méthode de zone (L/kg)	t _½ d'élimination (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 1,7c	1,4 à 1,7c	4,8 à 11,2c
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 2,7c	2,8 à 3,3c	8,5 à 12,0c
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 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du midazolam intraveineux chez les enfants pendant et après une perfusion intraveineuse prolongée

Nombre de Patients	Âge (années)	Débit de perfusion (mcg/kg/min)	Perfusion durée (heures)	t _½ 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

- Grossesse et allaitement:** Chez les animaux et les humains, le midazolam s'est révélé capable de traverser le placenta et d'entrer dans la circulation fœtale. 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 25°C. Protéger de la lumière.

Comme pour tous les médicaments à administration parentérale, les solutions 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, ou de fuites éventuelles, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

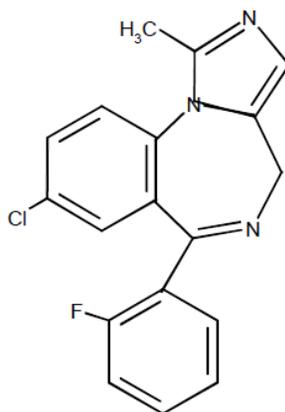
Aucune.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	midazolam
Nom chimique :	8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H-imidazo [1,5- α] [1,4] benzodiazépine.
Formule moléculaire :	C ₁₈ H ₁₃ CFN ₃
Masse moléculaire :	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 <i>in situ</i> , 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 autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale:

Toxicité aiguë

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

- **Étude orale d'un an chez les chiens:** Une étude de toxicité d'un an a été menée chez des chiens beagle (neuf/sexe/groupe) avec du maléate de midazolam. Le composé a été administré par voie orale sous forme de capsules de gélatine à des doses de 0 (témoin), de 1,0, 7,0 ou 45 mg/kg/jour, sept jours par semaine. La période de traitement de 53 semaines a été suivie d'une période de rétablissement de 14 semaines. Deux chiens du groupe de la dose moyenne et un chien du groupe de la dose élevée sont décédés pendant l'étude après avoir reçu 280, 60 et 212 doses de midazolam,

respectivement. Cependant, les observations macroscopiques et microscopiques indiquent que les décès n'étaient pas liés au traitement.

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

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

Les niveaux sériques de phosphatase alcaline ont augmenté considérablement chez les chiens et les chiennes des groupes de 45 mg/kg/jour; l'augmentation était en moyenne de l'ordre de huit fois par rapport aux niveaux avant le traitement. Les valeurs étaient quelque peu plus élevées chez les chiennes. L'anomalie était réversible, et à la fin de la période de rétablissement de 14 semaines, les niveaux sériques de phosphatase alcaline étaient considérablement inférieurs, bien qu'ils n'aient pas atteint les niveaux avant le traitement. Les niveaux sériques de phosphatase alcaline ont aussi augmenté dans le groupe de la dose moyenne de midazolam, bien que dans une moindre mesure, et ils sont revenus à la normale pendant la période de rétablissement.

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

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

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

Mutagénicité

Dans le test Ames, avec et sans activation métabolique, au moyen de cinq souches de *Salmonella typhimurium* : Les résultats de TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 100 et TA 98, étaient

négatifs à des concentrations de 50, 100 et 500 mcg de midazolam par plaque. La concentration de 750 mcg/plaque était trop toxique pour les bactéries et n'a pas pu être évaluée.

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

Cancérogénicité:

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

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

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

Le poids du foie absolu et relatif moyen augmentait considérablement chez les souris mâles et femelles du groupe de la dose élevée et chez les souris mâles du groupe de la dose moyenne. Une hypertrophie hépatocellulaire a été une observation importante chez les souris mâles et femelles de la dose de 80 mg/kg/jour et chez les souris mâles du groupe de la dose de 9 mg/kg/jour. Chez les souris femelles, la dose de 80 mg/kg/jour de midazolam a considérablement augmenté l'incidence de néoplasmes hépatiques. Les masses ou nodules hépatiques, constatés à l'autopsie, étaient principalement des adénomes et des carcinomes, selon l'examen histologique. Des néoplasmes hépatiques ont aussi été constatés chez des souris femelles du groupe de la dose moyenne et faible, plus souvent que chez les animaux témoins; cependant, la différence n'était pas significative sur le plan statistique.

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

- **Administration orale de vingt-quatre mois à des rats:** Une étude de vingt-quatre mois sur le pouvoir cancérigène menée avec du midazolam oral (mélangé avec des aliments)

a été menée chez des rats (90 mâles et 90 femelles par groupe) à des doses de 0 (groupe témoin 1), 0 (groupe témoin 2), 1, 9 ou 80 mg/kg/jour.

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

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

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

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

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

- **Fertilité et performance de reproduction générale:** Dans une étude sur la reproduction, on a administré à des rats une injection de maléate de midazolam à des doses de 1,0, 4,0 ou 16,0 mg/kg/jour par intubation orale. La dose la plus élevée a induit d'importants effets pharmacologiques, notamment la sédation et l'ataxie, qui ont duré jusqu'à 2 heures. Vingt-quatre rats mâles ont été traités pendant 62 jours avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement, et 24 rates ont été traitées 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 13 de la gestation (groupe A) ou au

jour 21 de la lactation (groupe B). Les rats du groupe témoin ont reçu une intubation quotidienne de l'excipient. Environ la moitié des rats ont été sacrifiés au jour 13 de la gestation. On a permis aux autres mères de mettre bas pour des évaluations périnatales et postnatales subséquentes. Elles ont été sacrifiées au jour 21 de lactation.

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

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

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

Il n'y avait aucune différence considérable entre les animaux témoins et traités pour ce qui est de la taille moyenne de la portée, du poids fœtal moyen, de la répartition des fœtus selon le sexe, du nombre de fœtus 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 fœtal moyen, de la longueur moyenne vertex-coccyx, de la répartition des fœtus selon le sexe et de l'indice de viabilité sur 24 heures des petits. Le taux de résorption et le pourcentage des portées qui affichaient une résorption étaient un peu plus élevés chez les animaux qui ont reçu une dose de 2,0 mg/kg/jour de midazolam. La fréquence d'anomalies externes, viscérales et squelettiques était semblable chez les témoins et chez ceux qui ont reçu une dose moyenne et élevée de midazolam. Cependant, à la dose de 0,2 mg/kg/jour de midazolam, 9 fœtus sur 10 et 6 fœtus sur 10 avaient des anomalies externes (paupières ouvertes) et squelettiques (fente palatine), respectivement.

- **Étude chez les rats en périnatalité et en postnatalité (IV):** Une étude périnatale et postnatale a été menée chez des groupes de 20 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. Sandoz Canada Inc. Monographie de produit. Numéro de contrôle: 250748.
Date de révision: 12 Décembre, 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

T/c MIDAZOLAM INJECTION USP

Solution de Midazolam

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

Mises en garde et précautions importantes

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

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

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

Votre médecin doit :

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

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

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

- **Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de MIDAZOLAM INJECTION USP ou de changer de médicament.**

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

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

Pour quoi MIDAZOLAM INJECTION USP est-il utilisé?

- MIDAZOLAM INJECTION USP est utilisé chez les patients en USI (unité de soins intensifs) qui sont sous sédation et sur des appareils respiratoires.

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

Comment MIDAZOLAM INJECTION USP agit-il?

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

Quels sont les ingrédients dans MIDAZOLAM INJECTION USP?

Ingrédients médicinaux : midazolam

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, edétate de disodium, de l'hydroxyde de sodium et eau pour injection

MIDAZOLAM INJECTION USP est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution de 1 mg/mL

Ne prenez pas MIDAZOLAM INJECTION USP si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) au midazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres composants de MIDAZOLAM INJECTION USP (voir **Quels sont les ingrédients dans MIDAZOLAM INJECTION USP**)

- Vous avez de graves problèmes pulmonaires, tels que la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Vous avez une augmentation de la pression dans votre œil (glaucome aigu à angle fermé)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MIDAZOLAM INJECTION USP 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 :

- Vous avez des problèmes cardiaques ou pulmonaires
- Vous avez des problèmes de foie ou de rein
- Vous souffrez de myasthénie grave, une maladie qui provoque une faiblesse musculaire
- Vous avez déjà eu un problème lié à
 - o la consommation de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites ou
 - o l'alcool
- Vous avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience)
- Vous avez déjà eu des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) ou d'autres problèmes de santé mentale graves
- Vous avez déjà eu des problèmes de peau
- Vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestin
- Vous avez déjà eu des réactions allergiques graves
- Vous avez des problèmes de vision tels qu'une vision floue
- Vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte
- Vous allaitez. MIDAZOLAM INJECTION USP passe 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 USP.

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

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

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

Les graves symptômes de sevrage comprennent les suivants :

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

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

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

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

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

Informez votre médecin de ce qui suit :

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

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

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé 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 USP 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 USP :

- 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 USP:

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

Dose habituelle :

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MIDAZOLAM INJECTION USP, 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 USP 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 USP? Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MIDAZOLAM INJECTION USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- chutes et fractures
- mal de tête
- vertiges
- somnolence
- se sentir agité
- confusion
- nausées, vomissements
- hoquet
- toux
- peau, éruption cutanée surtout chez les enfants

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Surdosage : somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Sevrage : Les symptômes graves		✓	

<p>comprennent les suivants : Catatonie : sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir</p> <p>Delirium Tremens : grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive</p> <p>Sentiment de dépression Dissociation : sentiment d'être déconnecté de la réalité</p> <p>Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles</p> <p>Manie : comportement et pensées hyperactifs</p> <p>Psychose : croire à des choses qui n'existent pas</p> <p>Convulsions : (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables</p> <p>Idées ou actes suicidaires</p> <p>Autres symptômes : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété ou attaques de paniques; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.</p>			
<p>Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.</p>			✓
<p>Réaction au site d'injection : douleur, sensation de brûlure, rougeur, chaleur ou gonflement au site d'injection.</p>		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionner 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 :

- Gardez MIDAZOLAM INJECTION USP hors de la vue et de la portée des enfants
- Conserver entre 15°C et 25°C. Protéger de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet de MIDAZOLAM INJECTION USP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) , le site Web du fabricant <https://sterinova.com/>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-329-2939.

Le présent dépliant a été rédigé par Sterinova Inc.

Dernière révision : 11 avril 2024