

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **Midazolam injectable USP**

Midazolam

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

Avec alcool benzylique comme agent de conservation

Benzodiazépine

Prémédication – Sédatif – Anesthésique

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :  
26 mars 2012

Date de révision :  
20 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 266058

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2022-12
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2022-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2022-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose omise	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2022-12

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	8
4.3 Reconstitution.....	12
4.4 Administration .....	12
4.5 Dose omise.....	14
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>14</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ....</b>	<b>15</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>15</b>
7.1 Populations particulières .....	20
7.1.1 Femmes enceintes .....	20

7.1.2	Femmes qui allaitent .....	20
7.1.3	Enfants .....	20
7.1.4	Personnes âgées .....	21
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>21</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	21
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	21
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	22
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	23
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants .....	23
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	25
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>25</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	25
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament .....	26
9.5	Interactions médicament-aliment .....	28
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	28
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	28
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
10.1	Mode d'action.....	28
10.2	Pharmacodynamie .....	29
10.3	Pharmacocinétique.....	30
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>34</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>34</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>35</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>35</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>43</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>44</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Midazolam injectable USP (midazolam) est indiqué :

- En tant que prémédication intramusculaire à une intervention chirurgicale ou diagnostique.
- En tant qu'agent intraveineux pour les patients qui ont besoin de sédation, d'un effet anxiolytique et d'amnésie avant et pendant de courtes interventions endoscopiques ou diagnostiques et une cardioversion par courant continu.
- En tant qu'agent intraveineux de substitution pour l'induction de l'anesthésie.
- En tant que perfusion intraveineuse continue chez des patients intubés et ventilés mécaniquement qui ont besoin de sédation à l'unité des soins intensifs (USI).

#### **1.1 Enfants**

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

- la sédation, l'effet anxiolytique ou l'amnésie, pour des examens diagnostiques ou thérapeutiques;
- la pré-anesthésie;
- en tant que composante de l'anesthésie dans des interventions chirurgicales, ou pour le traitement dans un contexte de soins critiques.

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

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 55 ans) : Les données probantes laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge. La sédation intraveineuse avec Midazolam injectable USP est contre-indiquée chez les patients âgés ou affaiblis en dehors des soins intensifs. Dans tout autre contexte, une surveillance accrue est recommandée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [4.1 Considérations posologiques](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Midazolam injectable USP est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont une hypersensibilité connue à ce médicament ou à d'autres benzodiazépines, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- qui ont une insuffisance pulmonaire aiguë;
- atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#));
- qui présentent un glaucome aigu à angle étroit.

Midazolam injectable USP n'est pas conçu pour être administré par voie intrathécale ou péridurale en raison de la présence d'alcool benzylique (l'agent de conservation) dans la préparation ([voir 4.4 Administration](#)).

Une sédation intraveineuse avec Midazolam injectable USP est contre-indiquée :

- chez les patients âgés ou affaiblis en dehors des soins intensifs;
- chez les patients qui ne sont pas suffisamment alertes pour répondre correctement à des demandes verbales.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Événements cardiorespiratoires graves

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

Midazolam injectable USP ne doit jamais être utilisé avant que la dose ne soit personnalisée. Il faut que de l'oxygène soit à portée de main, ainsi que d'autres médicaments appropriés, l'équipement de réanimation et l'équipement qui sert à dégager les voies respiratoires et au soutien de la ventilation et de la fonction cardiaque, avant l'utilisation du midazolam intraveineux, peu importe la posologie.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue pour que l'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 emploi détourné

L'utilisation de benzodiazépines, dont Midazolam injectable USP, peut entraîner des abus, un emploi détourné, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et l'emploi détourné 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 injectable USP.
- Tous les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements ou états.
- Midazolam injectable USP doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou un emploi détourné.

##### Sevrage

Les benzodiazépines, comme Midazolam injectable USP, peuvent provoquer des symptômes sévères ou potentiellement mortels en cas d'utilisation répétée ou continue :

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose de Midazolam injectable USP.
- Mettre fin au traitement par Midazolam injectable USP en réduisant progressivement la posologie sous surveillance étroite ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

### **Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes**

L'utilisation concomitante de Midazolam injectable 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 d'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 injectable 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 injectable USP doit être évitée.
- La dose de midazolam doit être personnalisée avec attention.
- Comme c'est le cas pour 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 intraveineuse doivent toujours être restreintes aux faibles niveaux particuliers recommandés, et il faut porter une attention particulière au moment de choisir et d'exclure les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux réactions cardiaques et respiratoires indésirables.
- La posologie du midazolam doit également 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 dépression sévère 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 de tout autre médicament, dont 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 périopératoires](#)*).

#### **Personnes âgées**

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

[Appareil 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 vieux ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- Chez les enfants obèses, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel idéal.
- Lorsque Midazolam injectable USP est administré en parallèle avec des opioïdes ou d'autres sédatifs, le potentiel de dépression respiratoire ou d'obstruction des voies respiratoires augmente. Une surveillance accrue s'impose ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire; 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).
- Le midazolam ne doit pas être administré par injection rapide chez les nouveau-nés. Une hypotension sévère et des convulsions ont été signalées à la suite d'une administration intraveineuse rapide, surtout avec l'usage concomitant du fentanyl ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### Prémédication intramusculaire

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

### Personnes âgées

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

### Enfants

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

### Sédation intraveineuse

- Midazolam injectable USP pour la sédation intraveineuse avant et pendant de courtes interventions endoscopiques ou diagnostiques et la cardioversion par courant continu doit toujours être administré lentement ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 4.4 Administration](#)). Des injections intraveineuses rapides peuvent causer une dépression respiratoire ou de l'apnée, qui requièrent une assistance respiratoire ou une ventilation

contrôlée.

- La dose initiale et toute dose subséquente doit toujours être ajustée lentement; elle doit être administrée en 2 à 3 minutes et il faut prévoir environ 2 minutes pour que soit évalué entièrement l'effet sédatif. L'utilisation de la présentation de 1 mg/mL ou la dilution d'une présentation de 1 mg/mL ou de 5 mg/mL est recommandée pour faciliter une injection plus lente.
- Le midazolam peut être utilisé seul ou combiné avec un opioïde immédiatement avant l'intervention, avec des doses complémentaires pour maintenir le niveau désiré de sédation pendant l'intervention. Pour des interventions perorales, on recommande l'utilisation d'un anesthésique topique approprié. Pour des bronchoscopies diagnostiques de routine, sans atteinte à la fonction respiratoire, on recommande l'utilisation d'un opioïde en tant que prémédication.
- S'il est utilisé par voie intraveineuse en tant que sédatif, anxiolytique et inducteur d'amnésie pour de courtes interventions endoscopiques ou diagnostiques, la psychosédation désirée peut normalement être atteinte en 3 à 6 minutes, selon la dose administrée et le recours ou non à une prémédication opioïde concomitante.
- La dose de Midazolam injectable USP doit être réduite chez les patients qui ont reçu une prémédication opioïde ou d'autres agents sédatifs dont le midazolam ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

### Enfants

- La dose de sédatifs chez les enfants doit être calculée en mg/kg, et les doses initiales et toutes doses subséquentes doivent toujours être ajustées lentement ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### Induction intraveineuse de l'anesthésie

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

### Sédation 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 le statut clinique du patient.
- Chez les patients qui sont encore sous sédation ou qui ont 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 Posologie recommandée et ajustement posologique

### Prémédication intramusculaire

**Adultes** : La dose recommandée de Midazolam injectable USP est de 0,07 à 0,08 mg/kg i.m. (la dose i.m. habituelle est d'environ 5 mg pour un adulte moyen), administrée en 30 à 60 minutes dans le cadre

des soins préopératoires.

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

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

### Sédation intraveineuse

**Pour de courtes interventions endoscopiques ou diagnostiques et la cardioversion par courant continu** : La présentation de 1 mg/mL de Midazolam injectable USP est recommandée pour la sédation i.v., pour faciliter une injection lente (voir le [tableau 1](#)).

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

Type de patients	Patients sans prémédication		Patients avec prémédication (narcotiques et dépresseurs du système nerveux central [SNC], voir <a href="#">4.1 Considérations posologiques</a> )
	Dose initiale	Dose totale	
<b>Adultes (18-55 ans)</b>	Pas plus de 2 à 2,5 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Certains patients peuvent répondre à une dose totale aussi faible que 1 mg.</li><li>• Il n'est habituellement pas nécessaire d'administrer plus de 5 mg comme dose totale.</li><li>• Ne pas dépasser 0,1 mg/kg.</li></ul>	Réduire la posologie de 30 % environ.
<b>Personnes âgées (&gt; 55 ans);</b> patients affaiblis; malades chroniques; patients dont les réserves pulmonaires sont limitées	Pas plus de 1 à 1,5 mg	<ul style="list-style-type: none"><li>• Certains patients peuvent répondre à une dose totale aussi faible que 1 mg.</li><li>• Il n'est habituellement pas nécessaire d'administrer plus de 3,5 mg comme dose totale</li></ul>	Réduire la posologie de 30 % environ (c.-à-d. 60 % de moins que pour les patients n'ayant pas reçu de prémédication, qui

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas dépasser 0,07 mg/kg</li> </ul>	sont jeunes et en bonne santé).
--	--	--	---------------------------------

## Enfants

### Injection intermittente, pour la sédation avant et pendant des interventions ou avant l'anesthésie

Chez l'enfant, la dose initiale du midazolam pour la sédation, l'effet anxiolytique et l'amnésie dépend de l'âge, de l'intervention et de la voie d'administration (*voir* le [tableau 2](#)).

**Tableau 2 – Dose recommandée chez l'enfant pour la sédation intraveineuse par une injection intermittente**

Âge du patient	Dose initiale	Dose totale	Remarques
6 mois à 5 ans	0,015-0,1 mg/kg	0,6 mg/kg	La dose initiale devrait être administrée en 2 à 3 minutes. Avant d'amorcer une intervention ou de répéter la dose, attendre 2 à 3 autres minutes afin de pouvoir évaluer pleinement l'effet sédatif. Si une sédation plus forte s'impose, continuer à augmenter la dose petit à petit jusqu'à l'obtention du niveau approprié de sédation.
6 à 12 ans	0,025-0,05 mg/kg	0,4 mg/kg	
12 à 17 ans	Même dose que chez l'adulte ( <i>voir</i> le <a href="#">tableau 1</a> )		

### Perfusion intraveineuse continue pour la sédation dans un milieu de soins critiques

Pour entreprendre la sédation, une dose de départ intraveineuse de 0,05 à 0,2 mg/kg administrée pendant au moins 2 à 3 minutes peut servir à établir l'effet clinique désiré.

Cette dose de départ peut être suivie d'une perfusion intraveineuse continue pour conserver l'effet. Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, des perfusions intraveineuses continues de Midazolam injectable 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 injectable USP peuvent être administrées pour augmenter ou conserver 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-450 IIIa (*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). Une hypotension peut être observée chez les patients gravement malades, surtout ceux qui ont reçu des opioïdes et/ou si Midazolam injectable USP est administré rapidement.

Au moment d'entreprendre une perfusion au moyen de Midazolam injectable USP chez des patients dont la fonction hémodynamique est compromise, la dose de départ habituelle de Midazolam injectable USP doit être fractionnée en petites doses espacées de 2 à 3 minutes. Il faut observer le patient pour déceler une instabilité hémodynamique, par exemple, l'hypotension, le rythme respiratoire et la saturation en oxygène.

## Nouveau-nés

Midazolam injectable USP ne doit pas être administré en tant que dose intraveineuse rapide à des 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 injectable 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 et/ou lorsque le midazolam est administré rapidement. En raison d'un risque accru d'apnée, il faut faire preuve d'extrême prudence lorsque la sédation est administrée en combinaison avec une anesthésie régionale à des patients récemment prématurés ou ayant été prématurés.

### Induction intraveineuse de l'anesthésie

**Pour l'induction de l'anesthésie générale avant l'administration d'autres agents anesthésiques :** la réponse personnelle au midazolam est variable, surtout si une prémédication opioïde n'est pas utilisée. La dose doit être ajustée selon l'âge et l'état clinique du patient (voir le [tableau 3](#)). Il faut administrer les doses sur une période de 20 à 30 secondes et attendre 2 minutes pour qu'elles fassent leur effet. Il faut réduire la posologie chez les personnes âgées et les personnes affaiblies, et chez les patients dont la réserve pulmonaire est limitée (voir le [tableau 3](#)). Étant donné que le danger de sous-ventilation ou d'apnée est plus grand chez ces patients et parce que l'effet maximal peut survenir plus tard, la dose doit être divisée en parties plus petites, et ces dernières doivent être injectées plus lentement.

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

Catégorie de patients	Patients sans prémédication		Patients avec prémédication (narcotiques ou dépresseurs du SNC, voir <a href="#">4.1 Considérations posologiques</a> )	
	Dose initiale	Paliers	Dose initiale	Paliers
<b>Adultes (18-55 ans)</b>	0,3-0,35 mg/kg	S'il faut compléter l'induction, des doses additionnelles équivalent à environ 25 % de la dose initiale peuvent être utilisées.	0,15-0,35 mg/kg	S'il faut compléter l'induction, des doses additionnelles équivalent à environ 25 % de la dose initiale peuvent être utilisées.
<b>Personnes âgées (&gt; 55 ans); (patients de chirurgie ASA I ou II)</b>	0,3 mg/kg		0,2 mg/kg	
<b>Patients atteints de maladies systémiques sévères ou d'autres troubles affaiblissants</b>	0,2-0,25 mg/kg Dans certains cas, 0,15 mg/kg suffira	La nécessité d'administrer des doses additionnelles pour compléter l'induction doit être évaluée par l'anesthésiologiste.	0,15-0,2 mg/kg Dans certains cas, 0,15 mg/kg suffira	La nécessité d'administrer des doses additionnelles pour compléter l'induction doit être évaluée par l'anesthésiologiste.

## Sédation à l'USI

Pour entreprendre et maintenir une sédation à l'USI chez les patients intubés et ventilés mécaniquement, voir le [tableau 4](#).

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

Catégorie de patients	Dose bolus	Dose initiale pour perfusion	Dose maximale	Paliers
Sans prémédication	0,015-0,03 mg/kg	0,01-0,03 mg/kg/h	0,07-0,15 mg/kg/h	Pour le maintien d'une sédation optimale, il peut être nécessaire d'augmenter ou de réduire le débit de perfusion par paliers représentant 25 à 50 % de la dose initiale, à intervalles de 30 minutes.
Avec prémédication	0,015-0,03 mg/kg	0,01-0,03 mg/kg/h	0,07 mg/kg/h	

### 4.3 Reconstitution

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

Midazolam injectable USP, dilué à une concentration de 0,03 à 0,5 mg/mL avec une solution de dextrose à 5 % injectable ou de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, est compatible avec ces solutions et reste stable pendant 24 heures (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

### 4.4 Administration

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

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

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

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

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

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

Étant donné que le midazolam intraveineux déprime la respiration et parce que les agonistes opioïdes et d'autres sédatifs peuvent ajouter à cette dépression, le midazolam doit uniquement être administré

en tant qu'agent d'induction par une personne apte à administrer l'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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Étant donné que le réflexe de la toux et un laryngospasme accrus surviennent avec des interventions endoscopiques perorales, l'utilisation d'un anesthésique topique et les mesures correctives nécessaires sont recommandées. Pendant des bronchoscopies diagnostiques courantes chez des patients qui présentent une rétention de CO<sub>2</sub>, l'utilisation de prémédication aux opioïdes est recommandée ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

Le midazolam doit être administré immédiatement avant l'intervention, en petites doses, et la dose doit être ajustée lentement jusqu'à ce que l'effet sédatif désiré soit atteint. On suggère un ajustement initial avec une petite dose, comme 2 à 2,5 mg ([voir le tableau 3](#)), administrée en 2 à 3 minutes pour un adulte moyen en santé. Après environ 2 minutes, la dose peut être ajustée davantage, dans une faible proportion de la dose initiale, au besoin, jusqu'à ce que l'effet de sédation désiré soit atteint. Attendre environ 2 minutes après chaque administration pour évaluer entièrement l'effet sédatif. Des doses d'entretien additionnelles peuvent être administrées dans une proportion de 25 % de la dose initiale pour conserver le niveau de sédation désiré, uniquement par ajustement lent. Le résultat désiré peut habituellement être atteint en 3 à 6 minutes, selon la dose totale administrée et si une prémédication opioïde a précédé ou non. Si elle est indiquée, la prémédication avec un opioïde réduit la variabilité de la réponse entre les patients.

Avant d'administrer le midazolam pour une sédation par voie intraveineuse, il est essentiel de s'assurer des conditions suivantes :

- expérience de l'administration de médicaments pour une sédation intraveineuse;
- surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles qui peuvent survenir;
- moyens et installations nécessaires pour une prise en charge immédiate de ces patients.

Il faut faire preuve d'une extrême prudence au moment d'administrer Midazolam injectable 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, d'apnée et/ou de dépression respiratoire. Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique présentent une sensibilité inhabituelle aux effets dépressifs du midazolam ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **Sédation à l'USI**

Au moment d'administrer du Midazolam injectable USP en perfusion continue pour une sédation à l'USI, il faut que le changement au débit d'administration se fasse lentement (à des intervalles de 30 minutes) pour éviter l'hypotension ou une surdose. La dose doit être modifiée progressivement, dans une proportion de 25 à 50 % de la dose originale ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La posologie doit être ajustée jusqu'à l'obtention de la sédation désirée; 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 considérée plus longue. Le rétablissement peut dépendre de la durée de la perfusion et est plus long si la perfusion dure plus de 24 heures.

#### 4.5 Dose omise

##### Arrêt après une administration répétée ou continue

- Midazolam Injectable 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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et 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 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, envisager de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.

## 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 sur les 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, y compris au moyen d'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 assister la ventilation. S'il n'est pas déjà présent, un cathéter de perfusion doit être installé et d'autres mesures doivent être prises pour offrir des soins critiques. Si une hypotension se développe, le traitement peut comprendre des liquides intraveineux, un repositionnement 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.

Le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, est un antidote spécifique pour des cas connus ou soupçonnés de surdose (pour le mode d'emploi, consultez la monographie 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 par des benzodiazépines.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Intramusculaire, intraveineuse	Solution, 1 mg/mL 5 mg/mL	Alcool benzylique, édétate de disodium, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Midazolam injectable USP à 1 mg/mL est offert en fiole multidose de 10 mL (boîte de 10 fioles). Le bouchon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Midazolam injectable USP à 5 mg/mL est offert en fiole multidose de 10 mL (boîte de 10 fioles). Le bouchon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

**Utilisation concomitante d'opioïdes :** L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment Midazolam injectable USP, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort. En raison de ces risques, réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'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 et d'analgésiques opioïdes comporte un risque similaire.

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

Aviser les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque Midazolam injectable USP est utilisé conjointement avec des opioïdes.

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

## Cancérogène et mutagène

Des études de toxicité sur vingt-quatre mois (durée de vie) chez les souris et les rats indiquent une activité carcinogénique. 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 recueillies chez des animaux à la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

## Appareil cardiovasculaire

Les doses utilisées pour une sédation intraveineuse doivent toujours être restreintes aux faibles niveaux particuliers recommandés ([voir 4.1 Considérations posologiques; 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)), et il faut porter une attention particulière au moment de choisir et d'exclure les 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 sensibles aux réactions indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation d'oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients prédisposés. Il faut donner un supplément d'oxygène aux patients âgés atteints d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique et aux patients gravement malades. Une expérience de l'administration de médicaments pour une sédation intraveineuse, une surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles qui peuvent survenir chez les patients ainsi que les moyens et installations nécessaires pour une prise en charge immédiate de ces patients sont essentiels avant d'administrer le midazolam pour une sédation intraveineuse ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire; 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Des événements cardiorespiratoires graves se sont produits. Ils comprennent la dépression respiratoire, l'apnée, l'arrêt respiratoire et/ou l'arrêt cardiaque, qui entraînent parfois un décès. Une observation rigoureuse des avertissements et mises en garde recommandés quant à l'utilisation de ce médicament est donc requise pour réduire au minimum l'incidence de ces réactions ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

## Dépendance et tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme Midazolam injectable USP, peut entraîner des abus, un emploi détourné, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et l'emploi détourné 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 il est également présent en cas d'utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de toxicomanie est plus important chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcool).

- Discuter des risques liés au traitement par Midazolam injectable USP avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (y compris les options non pharmacologiques).
- Évaluer soigneusement les risques d'abus, d'emploi détourné 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 injectable USP. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, Midazolam injectable 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 injectable USP doit 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 d'emploi détourné 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, s'il y a lieu.

**Sevrage** : L'arrêt brusque d'un traitement par une benzodiazépine, y compris Midazolam injectable USP, ou la réduction rapide de la dose d'un tel médicament peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à sévère, voire menaçant le pronostic vital. D'autres facteurs peuvent précipiter les manifestations de 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 symptômes de sevrage augmente avec des doses plus élevées et/ou une utilisation prolongée, mais il est également présent en cas d'utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement 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.

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

Les autres signes et symptômes de sevrage sont les suivants : crampes abdominales, troubles cognitifs, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, 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 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 signes et des symptômes de sevrage, envisager de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Informer les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à un changement de médicament.
- Souligner l'importance de consulter un professionnel de la santé afin d'interrompre le traitement en toute sécurité.
- Les patients qui présentent des signes et des symptômes de sevrage doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

(Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et emploi détourné](#) et [Sevrage; 4.1 Considérations posologiques.](#))

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients qui reçoivent une injection de Midazolam injectable USP 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 la dissipation des effets du médicament, comme la somnolence, ou jusqu'à ce qu'une journée entière se soit écoulée après l'anesthésie et la chirurgie, selon l'éventualité la plus tardive. Il faut aussi mettre en garde les patients contre l'ingestion d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC jusqu'à ce que les effets du midazolam se soient dissipés.

## Chutes et fractures

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

## Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique chronique sévère, on a observé des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale dans l'organisme ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). Il convient donc d'être prudent lors de l'administration du midazolam à ces patients.

## Appareil locomoteur

**Myasthénie :** Les patients myasthéniques présentent un potentiel de décompensation respiratoire si une substance capable de déprimer le SNC et/ou d'agir en tant que 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 en tant que sédatif.

## Système nerveux

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

## Fonction visuelle

Les benzodiazépines telles que Midazolam injectable USP sont contre-indiquées chez les patients qui présentent un glaucome aigu à angle étroit ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le midazolam a diminué la pression intraoculaire chez les sujets sans maladie de l'œil, mais n'a pas empêché les hausses provoquées par la succinylcholine ou l'intubation endotrachéale. Les patients atteints d'un glaucome n'ont pas été étudiés.

## Considérations périopératoires

Les patients opérés ou les patients affaiblis à risque élevé ont besoin d'une dose inférieure, soit en tant que prémédication, pour une sédation intraveineuse ou une induction de l'anesthésie ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Des réactions comme une agitation, des mouvements involontaires (dont des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires), une hyperactivité et une combativité ont été

signalés. Ces réactions peuvent être liées à une dose inadéquate ou excessive ou à une administration inappropriée de midazolam; cependant, il faut envisager la possibilité d'hypoxie cérébrale ou de réactions paradoxales véritables. Si ces réactions surviennent, la réaction à chaque dose de midazolam et de tout autre médicament, dont les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant que l'on ne procède à l'administration du médicament.

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

**Enfants :** L'enfant qui reçoit son congé doit être accompagné d'un aidant responsable.

### **Fonction rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, on a observé des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale dans l'organisme (*voir* [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). Il convient donc d'être prudent lors de l'administration du midazolam à ces patients.

- **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**
  - **Risque tératogène**

Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées sur Midazolam injectable USP chez les femmes enceintes. Les études menées chez les animaux 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](#)).

### **Appareil respiratoire**

Les dangers des problèmes respiratoires peuvent augmenter si le midazolam est administré avec des opioïdes. Par conséquent, la posologie des deux agents doit être réduite (*voir* [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#); [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'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 un opioïde pour la prémédication, en raison du risque d'apnée. Si une prémédication opioïde est administrée, il faut réduire la dose intraveineuse subséquente de midazolam (*voir* [3 ENCADRÉ SUR LES 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 si elle est utilisée à des fins de sédation dans un contexte de soins non critiques. Dans certains cas, si ce fait 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 de la fonction respiratoire et cardiaque, soit l'oxymétrie pulsée. L'accès immédiat à des médicaments permettant la réanimation, à un système masque et ballon d'anesthésie pour la ventilation et l'intubation ainsi qu'à un personnel capable de les utiliser et apte à prendre en charge les

voies respiratoires doit être assuré ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)). Pour les patients sous sédation profonde, une personne affectée précisément à cette fin et autre que le praticien qui effectue l'intervention doit surveiller le patient pendant l'intervention. Une hypoventilation marquée est courante si le patient ne répond pas aux demandes verbales. Par conséquent, tous les patients recevant du midazolam par voie intraveineuse dans le but d'obtenir une sédation doivent rester suffisamment vigilants pour répondre de manière appropriée aux demandes verbales ([voir 2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

**Maladie pulmonaire obstructive chronique :** Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique peuvent présenter 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 grossesse.

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

Les femmes enceintes dont le travail est commencé ont des concentrations plasmatiques de midazolam supérieures, un volume de distribution inférieur et une clairance plus faible que les femmes enceintes qui subissent une césarienne ou les patientes en gynécologie qui ne sont pas enceintes. S'il est administré immédiatement avant la césarienne, le midazolam peut causer une dépression respiratoire chez le nourrisson.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

Le midazolam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, Midazolam injectable USP n'est pas recommandé pour les mères allaitantes ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Femmes enceintes ou qui allaitent](#)).

### 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 des nourrissons et des nouveau-nés prématurés ([voir 8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants](#)).

**Nourrissons et nouveau-nés prématurés :** Midazolam injectable USP contient de l'alcool benzylique à 1 % v/v. L'exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique a été associée à une toxicité (hypotension, acidose métabolique), surtout chez les nouveau-nés, et à une incidence accrue de kernictère, surtout chez les petits nourrissons prématurés. De rares cas de décès ont été signalés, surtout chez des nourrissons prématurés, et ils ont été associés à une exposition à des quantités excessives d'alcool benzylique. La quantité d'alcool benzylique associée aux médicaments est habituellement considérée comme négligeable en comparaison avec celle reçue dans des solutions de

rinçage qui contiennent de l'alcool benzylique. L'administration en doses élevées de médicaments (dont Midazolam injectable USP) qui contiennent cet agent de conservation doit tenir compte de la quantité totale d'alcool benzylique administrée. L'intervalle posologique recommandé pour Midazolam injectable USP chez les nourrissons prématurés et à terme comprend des quantités d'alcool benzylique bien en deçà de celle associée à une toxicité; cependant, les quantités d'alcool benzylique où une toxicité peut survenir sont inconnues. Si le patient a besoin d'une posologie supérieure à celle recommandée d'autres médicaments qui contiennent cet agent de conservation, le praticien doit tenir compte de la charge métabolique quotidienne de l'alcool benzylique issue de ces sources combinées.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

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

La dose de Midazolam injectable USP doit être réduite chez les patients âgés et affaiblis (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Le rétablissement complet après l'administration du midazolam chez de tels patients peut prendre plus de temps.

Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui reçoivent des agents dépresseurs du système cardiorespiratoire de façon concomitante sont aussi particulièrement sensibles aux réactions indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation d'oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients prédisposés. 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, Appareil cardiovasculaire](#); [Appareil respiratoire](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets sédatifs et les fluctuations des signes vitaux étaient les observations les plus fréquentes à la suite d'une administration parentérale de midazolam. Ces effets et ces fluctuations sont influencés 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 de la fréquence respiratoire ou du rythme respiratoire 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 au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les réactions indésirables les plus souvent signalées avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique sont énumérées au tableau 6. Si des réactions indésirables ne sont

pas observées dans tous les programmes de recherche clinique, la possibilité qu'elles se produisent lors des divers usages cliniques du midazolam ne peut être exclue.

**Tableau 6 – Effets indésirables les plus souvent signalés avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique**

	Prémédication i.m. n = 380 (%)	Sédation i.v. n = 512 (%)	Induction i.v. n = 1073 (%)	Sédation i.v. USI n = 115 (%)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Tension artérielle moyenne accrue	2,6	8,0	16,7	6,9
Tension artérielle moyenne réduite	6,3	29,9	30,8	17,0
Hypotension				26,0*
Augmentation du pouls	7,1	29,9	36,0	
Diminution du pouls	9,5	16,8	12,6	
<b>Système nerveux central</b>				
Céphalées	1,3	0,8	2,0	
Somnolence		0,5	1,7	
Sédation excessive		0,6	1,6	
Étourdissements		0,2	1,2	
Hallucinations				2,8
Agitation				1,8
Confusion	0,3	0,6	0,9	2,8
<b>Appareil gastro-intestinal</b>				
Hoquet	0,3	0,4 <sup>b</sup>	6,0	0,9
Nausées	0,5	0,8 <sup>b</sup>	4,0	
Vomissements	0,5	0,6 <sup>b</sup>	3,5	
<b>Appareil respiratoire</b>				
Rythme respiratoire accru ou tachypnée	11,5 <sup>a</sup>	36,9	0,1	
Rythme respiratoire diminué	10,8 <sup>a</sup>	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	

a) N = 130

b) N = 500

\* L'hypotension pendant la sédation à l'USI a été définie par une tension artérielle systolique à  $\leq 90$  mmHg, une tension artérielle diastolique à  $\leq 50$  mmHg ou une chute importante de la tension artérielle sur le plan clinique.

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Il existe peu d'information sur l'utilisation du midazolam chez les enfants dans la documentation publiée. Cependant, selon l'information obtenue dans les publications et les rapports d'effets indésirables spontanés, le profil d'innocuité chez les enfants de plus d'un mois semble très semblable à celui observé chez les adultes.

Chez les enfants, des observations semblables à celles des 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 deuxième effet indésirable le plus fréquent associé à une utilisation prolongée.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

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

**Troubles cardio-vasculaires** : Contractions ventriculaires prématurées, bigéminie, épisode vasovagal, bradycardie, tachycardie et rythme nodal.

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

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

**Troubles gastro-intestinaux** : Goût acide, salivation excessive, haut-le-cœur et odontalgie.

**Troubles du système immunitaire** : Réactions allergiques, dont choc anaphylactique.

**Lésion, intoxication et complications liées à une intervention** : Sensation de froid quand le médicament est injecté et sensation de fraîcheur dans le bras pendant la perfusion.

**Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs** : Raideurs musculaires.

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

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

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

#### **8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants**

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

**Troubles cardio-vasculaires** : Hypotension, bradycardie et arrêt cardiaque/cardiopulmonaire.

**Troubles généraux et réactions au point d'administration** : Inefficacité, réponse paradoxale et baisse de réponse thérapeutique.

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

**Lésion, intoxication et complications liées à une intervention :** Sédation excessive.

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

**Troubles psychiatriques :** Syndrome de sevrage, réaction de combativité, agitation et hallucinations.

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

L'incidence de tolérance locale et veineuse observée dans les premières expériences avec le midazolam est indiquée au tableau 7.

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

Effets indésirables sur la tolérance locale et veineuse	Incidence, en %		
	Prémédication i.m.	Sédation i.v.	Induction i.v.
	<b>n = 380</b>	<b>n = 512</b>	<b>n = 1 073</b>
<b>LOCALE</b>			
Douleur au point d'injection	3,7	—	—
Douleur pendant l'injection du médicament	0,0	0,4	7,5
Induration au point d'injection	0,5	—	—
Enflure au point d'injection	0,0	0,0	0,2
Érythème au point d'injection	0,5	—	—
Élévation de type urticaire au point d'injection	—	—	0,2
Chaleur au point d'injection	—	—	0,1
Brûlure au point d'injection	—	—	0,1
Hématome au point d'injection i.v.	—	—	0,3
<b>VEINEUSE</b>			
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 commercialisation

### Lésion, intoxication et complications liées à une intervention

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

### Toxicomanie/sevrage

Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines comme Midazolam injectable USP. Des symptômes sévères et potentiellement mortels ont été signalés ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et emploi détourné; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de Midazolam injectable 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, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

L'effet hypnotique du midazolam intraveineux et le risque d'apnée sont accentués par la prémédication, en particulier les opioïdes (p. ex. la morphine, la mépéridine et le fentanyl), le secobarbital 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 intramusculaire du midazolam en tant que prémédication.

L'administration de midazolam a entraîné une réduction dépendante de la dose de la concentration alvéolaire minimale d'halothane requise pour maintenir l'anesthésie générale.

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

Le midazolam ne cause pas de changement significatif sur le plan clinique 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 sert d'agent d'induction de concert avec des prémédications couramment utilisées ou des médicaments utilisés pendant l'anesthésie et la chirurgie (dont 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 cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4). Environ 25 % du système complet cytochrome P-450 dans le foie adulte est issu de la sous-famille CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs de cette 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 touchent les enzymes hépatiques du cytochrome P-450 3A4 ou qui sont 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 ci-dessus ou d'autres composés qui inhibent les enzymes du P-450 3A4 (dont le saquinavir) avec le midazolam doivent être observés pendant les quelques 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, Appareil respiratoire](#)).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau 8 se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
<b>Itraconazole et fluconazole</b>	La coadministration du midazolam et de l'itraconazole ou du fluconazole a prolongé la demi-vie d'élimination du midazolam de 2,9 à 7,0 heures (itraconazole) ou de 2,9 à 4,4 heures (fluconazole).	Des doses bolus de midazolam administrées pour une sédation à court terme n'ont pas exacerbé l'effet du midazolam à un degré important sur le plan clinique par l'itraconazole et le fluconazole, et il n'est donc pas nécessaire de réduire la dose. Cependant, l'administration de doses élevées de midazolam peut nécessiter un ajustement posologique. Des perfusions à long terme de midazolam à des patients qui reçoivent des antimycotiques, p. ex. pendant

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
		des soins intensifs, peuvent entraîner des effets hypnotiques à long terme si la dose n'est pas ajustée selon l'effet.
<b>Érythromycine</b>	La coadministration de midazolam et d'érythromycine a prolongé la demi-vie d'administration du midazolam de 3,5 à 6,2 heures.	Bien que seulement des changements pharmacodynamiques relativement mineurs aient été observés, il est conseillé d'ajuster les doses de midazolam intraveineux, surtout si des doses élevées sont administrées.
<b>Saquinavir</b>	La coadministration d'une seule dose intraveineuse de 0,05 mg/kg de midazolam après 3 à 5 jours de saquinavir (1200 mg 3 f.p.j.) 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 prolongée de midazolam, une réduction de la dose initiale de 50 % est recommandée.
<b>Valproate de sodium</b>	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.
<b>Cimétidine et ranitidine</b>	La cimétidine a augmenté la concentration plasmatique à l'état stable de 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 significatif sur le plan clinique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam.	Ces données indiquent que le midazolam intraveineux peut être utilisé à des doses habituelles avec la cimétidine et la ranitidine, et qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire.
<b>Cyclosporine</b>	Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre la cyclosporine et le midazolam.	La posologie du midazolam n'a pas besoin d'être ajustée si le médicament est administré avec la cyclosporine.
<b>Nitrendipine</b>	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

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
		ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.
<b>Contraceptifs oraux</b>	La pharmacocinétique du midazolam intramusculaire n'a pas été touchée par l'utilisation de contraceptifs oraux.	Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.
<b>Lidocaïne</b>	Le midazolam n'a eu aucun effet sur la liaison avec les protéines plasmatiques de la lidocaïne chez les patients qui faisaient l'objet d'un traitement antiarythmique ou d'une anesthésie régionale au moyen de 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

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le midazolam est une benzodiazépine de courte durée et soluble dans l'eau qui a des effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC). Le midazolam possède tous les effets pharmacologiques des benzodiazépines, notamment l'effet sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique, myorelaxant et amnésique. De plus, le midazolam augmente l'inhibition GABA-ergique, diminue la vitesse d'activité des neurones, diminue le rythme métabolique cérébral de l'oxygène, diminue le débit sanguin au cerveau, augmente la durée de survie des souris dans un milieu hypoxique et induit l'amnésie dans le paradigme d'évitement passif. Selon la voie d'administration et la dose utilisée, le midazolam peut induire des effets sédatifs et hypnotiques ou l'anesthésie. L'administration du midazolam peut souvent être suivie par 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 en 3 à 6 minutes; le délai d'action dépend de la dose administrée, de l'administration concomitante de prémédication d'opioïdes et de l'état du patient. Si le midazolam est utilisé par voie intraveineuse, l'induction de l'anesthésie se fait habituellement en 1,5 minute si une prémédication opioïde a été administrée et en 2 à 2,5 minutes sans prémédication opioïde. Si 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 prennent 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 CO<sub>2</sub> pendant 15 minutes ou plus au-delà de la durée de la dépression ventilatoire qui suit l'administration du thiopental. La réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub> 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<sub>max</sub>) 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 CO<sub>2</sub> 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 par 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. S'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 l'angine, 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 d'affections céphalorachidiennes et qui doivent subir une chirurgie non urgente sous anesthésie lombaire et spinale, l'administration intraveineuse de midazolam à une dose de 0,15 mg/kg avait tendance à réduire la pression de liquide cébrospinal pendant l'induction de l'anesthésie, dans une mesure semblable à ce que l'on observe avec l'administration de 3,9 mg/kg de thiopental intraveineux. Les mesures de la pression intraoculaire chez les patients qui n'ont pas de maladie des yeux montrent une légère diminution à la suite de l'induction par le midazolam. Les patients atteints d'un glaucome n'ont pas été étudiés. Le midazolam, le diazépam et le thiopental n'empêchent pas la hausse de la pression intraoculaire après l'administration de succinylcholine ou une intubation endotrachéale.

### 10.3 Pharmacocinétique

La dose de midazolam ne doit pas s'appuyer sur les valeurs pharmacocinétiques; elle doit toujours être ajustée pour obtenir un effet clinique donné. C'est particulièrement important quand le midazolam est utilisé pour la sédation de longue durée 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. Les tableaux suivants résument les données existantes.

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

Type de patient	Intervalle posologique (mg/kg)	Demi-vie <sup>a</sup> d'élimination (h)	Volume de distribution Vd (L/kg)	Clairance totale dans l'organisme (CTO) (L/h/kg)
Sujets normaux 21 à 50 ans	0,07 à 0,25	1,0 <sup>b</sup> 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
Dysfonction hépatique 21 à 59 ans	0,07	2,4	1,77	0,50
Cirrhose alcoolique sévère 39 à 54 ans	0,075	3,9	1,49	0,32
Insuffisance rénale chronique <sup>c</sup> 24 à 68 ans	0,20	3,3	3,40	0,60
<b>Volontaires :</b>				
Homme :				
24 à 33 ans	5 mg <sup>d</sup>	1,9	1,34	0,47
60 à 74 ans	5 mg <sup>d</sup>	4,0	1,64	0,26
Femme :				
23 à 37 ans	5 mg <sup>d</sup>	2,3	2,00	0,56
64 à 79 ans	5 mg <sup>d</sup>	3,0	2,11	0,45
<b>Patients :</b>				
Homme :				
30 ans <sup>e</sup>	0,2	2,3	1,44	0,49
82 ans <sup>e</sup>	0,2	8,5	3,63	0,34
Femme :				
31 ans <sup>e</sup>	0,2	2,9	1,36	0,36
86 ans <sup>e</sup>	0,2	3,0	2,30	0,55
Volontaires obèses 22 à 62 ans	5 mg <sup>d</sup>	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<sub>1/2</sub> de 18 heures et de 21 heures,

respectivement, a été signalée (Shelly MP *et al. Anaesthesia* 1987;42:619-26).

d) Dose absolue.

e) Âge moyen.

### Pharmacocinétique chez des patients adultes à l'unité des soins intensifs (USI)

La pharmacocinétique du midazolam à la suite d'une perfusion intraveineuse continue a été déterminée chez des patients intubés et ventilés mécaniquement, sans toutefois être gravement malades. La pharmacocinétique chez des patients gravement malades en raison d'une dysfonction de systèmes multiples est imprévisible; on recommande donc que la dose de midazolam soit ajustée en fonction de l'effet souhaité (voir le [tableau 10](#)).

**Tableau 10 – Résumé de la posologie du midazolam et des paramètres pharmacocinétiques pour la sédation à l'USI**

Type de patient	Posologie		Valeurs pharmacocinétiques		
	Doses bolus* (mg/kg)	Débit de perfusion de maintien (mg/kg/h)	C <sub>ss</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (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

#### Voie 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 de 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 obtenues après des doses intraveineuses équivalentes. Il n'y a cependant pas de corrélation directe entre les effets cliniques et les concentrations sanguines de midazolam.

#### Voie 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

### Voie intramusculaire

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

### Voie intraveineuse

La demi-vie d'élimination du métabolite principal est comparable à celle de la molécule mère. Moins de 0,03 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée, et de 45 à 81 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites conjugués.

### Sédation à l'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 à l'état stable ont augmenté avec le débit de perfusion.

### Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Chez les enfants en santé d'un an et plus, les propriétés pharmacocinétiques du midazolam sont semblables à celles des 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 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 par voie orale et rectale chez des enfants, ainsi que par l'intermédiaire de la voie parentérale recommandée, intraveineuse et intramusculaire. Si l'administration se fait par l'intermédiaire de la voie non parentérale, la demi-vie d'élimination est semblable à celle de l'administration parentérale; cependant, la biodisponibilité est inférieure à 50 % alors qu'elle est supérieure à 80 % pour la voie intramusculaire.

Les tableaux suivants affichent les données pharmacocinétiques sur le midazolam chez des enfants. L'information provient de documents scientifiques publiés ([voir les tableaux 11 et 12](#)).

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

Nombre de patients	Âge (années)	Dose (mg/kg)	V <sub>d</sub> (méthode de calcul de la superficie) (L/kg)	Demi-vie d'élimination (h)	Clairance (mL/min/kg)
18	12,8 <sup>a</sup>	0,08	-	1,45	8,0
20	8 à 17 <sup>b</sup>	jusqu'à 0,1	0,6	0,78	10,0
21	3,8-7,3 <sup>c</sup>	0,075 à 0,6	1,4 à 1,7 <sup>c</sup>	1,4 à 1,7 <sup>c</sup>	4,8 à 11,2 <sup>c</sup>
6	2,5 <sup>a</sup>	0,2	2,4	2,4	13,3
8	1 à 10 <sup>b</sup>	0,15	-	1,2	9,1
12	5 à 9 <sup>b</sup>	0,5	2,2	1,8	15,4
17	1,3 à 5,2 <sup>c</sup>	0,3	2,4 à 2,7 <sup>c</sup>	2,8 à 3,3 <sup>c</sup>	8,5 à 12,0 <sup>c</sup>
9	2 à 9 <sup>b</sup>	0,2	-	0,6	7,6
6	5 à 7	0,1	-	1,8	3,2
10	2 à 5 jours	0,2	-	6,5	2,0

a) Valeur moyenne

b) Intervalle réel

c) Intervalle des valeurs moyennes pour les sous-groupes

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

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

a) Valeur moyenne

b) Moyenne réelle

- Femmes enceintes ou qui allaitent** : 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 détectées dans le sérum veineux maternel, le sérum veineux ombilical et artériel et le liquide amniotique, ce qui indique que le médicament traverse la barrière placentaire chez les humains. De 15 à 60 minutes après une administration intramusculaire de 0,05 mg/kg de midazolam, les concentrations sériques ombilicales veineuses et artérielles étaient plus faibles que les concentrations veineuses maternelles.
- Insuffisance hépatique** : Chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique chronique sévère, on a observé des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale dans l'organisme ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et 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 48 ans), la clairance totale de l'organisme était inférieure (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 dont la fonction rénale est normale (n = 33, âge moyen 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 déglucuronidation 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 considérablement prolongée et un volume de distribution accru.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver entre 20 et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Jeter toute partie inutilisée 28 jours après la ponction de la fiole.

Midazolam injectable USP, dilué à une concentration de 0,03 à 0,5 mg/mL avec une solution de dextrose à 5 % injectable ou de chlorure de sodium à 0,9 % injectable, est compatible avec ces solutions et reste stable pendant 24 heures.

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

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Aucune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

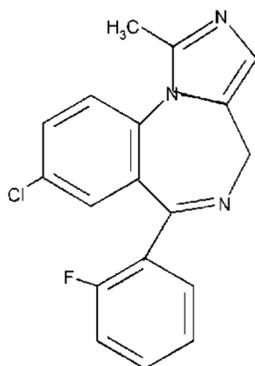
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : midazolam

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{13}ClFN_3$  (325,8 g/mol)

Formule développée :



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

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données cliniques sur lesquelles repose l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

### 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

### Toxicité subchronique

#### DL<sub>50</sub> du chlorhydrate de midazolam

Espèce	Souche	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Période d'observation
Souris	Charles River	i.v.	(M) 47 (F) 48	14 jours
		i.m.	>50	
Rats	Charles River	i.v.	>50	14 jours
		i.m.	>10 <sup>a</sup>	

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 i.m. sur deux semaines à des rats :** Le midazolam base (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 physiologique salée 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 par le 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 ayant reçu les doses élevées, moyennes et faibles, respectivement. Chez les rats de tous les groupes traités par le midazolam, une myosite, une myodégénérescence et une myonécrose multifocales et étendues ont été observées au point d'injection. Les lésions étaient caractérisées par une myosite chronique active et étaient modérées à sévères dans tous les groupes de traitement. Cependant, dans le groupe ayant reçu la faible dose, les lésions étaient moins étendues pour ce qui est de la quantité de tissu touché.

- **Administration i.v. sur cinq semaines à des rats :** Le midazolam base (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 mg/kg/jour de solution physiologique salée. 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 recevant la 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 recevant la 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 sériques totales chez les mâles dans le groupe des doses élevées.

- **Administration i.m. sur deux semaines à des chiens :** Le midazolam base (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 physiologique salée 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 avec le 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 i.v./i.m. sur cinq semaines à des chiens :** Dans une étude de cinq semaines sur la toxicité, le midazolam base (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 physiologique salée par voie intraveineuse.

Tous les animaux ont survécu à la période de traitement de cinq semaines. Pendant la première semaine, une sédation et une ataxie liées à la dose ont été remarquées pendant jusqu'à trois à cinq heures après une injection intraveineuse ou intramusculaire. Ces effets sont devenus considérablement moins prononcés après une semaine. Les valeurs de phosphatase alcaline étaient légèrement inférieures chez les animaux traités, bien qu'aucun lien manifeste avec la dose n'ait été relevé. Une augmentation des alpha<sub>1</sub>-globulines et une diminution des alpha<sub>2</sub>-globulines ont été notées chez les animaux traités. Une augmentation légère et non significative liée à la dose du poids absolu de l'hypophyse et du poids absolu du foie 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 points d'injection intraveineuse étaient semblables dans tous les groupes sauf dans le groupe ayant reçu la dose élevée, où les deux paramètres étaient quelque peu supérieurs à ceux des témoins.

- **Administration i.v. sur deux semaines à des lapins :** Dans une étude de toxicité sur deux semaines, une solution physiologique salée de maléate de midazolam (0,5 %) ou une préparation injectable de diazépam (0,5 %) a été administrée par voie intraveineuse dans les veines marginales des oreilles des lapins (quatre/groupe), à des doses de 1,5 ou 5,0 mg/kg/jour. Un cinquième groupe a reçu une solution à 0,25 % de maléate de midazolam, à raison de 1,5 mg/kg/jour.

Dans le volet 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 sévères après l'injection de diazépam et modérés après celle de 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 par le midazolam et une nécrose sévère chez les animaux traités par le diazépam. L'enflure, l'érythème et l'hémorragie étaient légers ou modérés après l'injection du midazolam, et modérés ou sévères après celle du diazépam. Les lapins qui ont reçu 1,5 mg/kg/jour de midazolam dans la solution à 0,25 % ont montré moins de signes d'irritation que les lapins qui ont reçu la même dose de midazolam dans la solution à 0,5 %.

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

Les taux sériques de phosphatase alcaline étaient élevés chez quelques lapins traités par le midazolam, bien que ce ne fut pas un phénomène lié à la dose. Un lapin ayant reçu 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) traités par le 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, de 7,0 ou de 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 ayant reçu la dose moyenne et un chien du groupe ayant reçu 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 les doses 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 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 l'incidence était plus élevée chez les chiens traités et dépendait de la dose.

Les taux sériques de phosphatase alcaline ont augmenté considérablement chez les chiens et les chiennes des groupes qui ont reçu 45 mg/kg/jour; l'augmentation était en moyenne de l'ordre de huit fois par rapport aux taux notés 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 taux sériques de phosphatase alcaline étaient considérablement inférieurs, bien qu'ils n'aient pas atteint les taux notés avant le traitement. Les taux sériques de phosphatase alcaline ont aussi augmenté dans le groupe ayant reçu la dose moyenne de midazolam, bien que dans une moindre mesure, et ils sont revenus à la normale pendant la période de rétablissement.

Les taux 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 limites normales. Les taux sériques d'alanine aminotransférase (SGPT) étaient considérablement élevés chez les chiens mâles dans le groupe ayant reçu 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 ayant reçu la dose élevée, tandis qu'à la semaine 52, elle est survenue dans les groupes ayant reçu la dose moyenne et 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 bruns jaunâtres dans les cellules parenchymateuses et verticilles de matériel éosinophile. Ces changements sont revenus à la normale chez 3 chiens sur 4 à la fin de la période de rétablissement de 14 semaines.

### **Pouvoir mutagène**

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 du 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**

- **Chez la souris (2 ans) :** Une étude de 24 mois visant à déterminer le pouvoir cancérogène du midazolam administré par voie orale (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), de 0 (groupe témoin 2), de 1, de 9 ou de 80 mg/kg/jour.

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

L'administration du midazolam pendant 24 mois, à raison de 80 mg/kg/jour, a entraîné chez les mâles une chute de la numération des globules blancs, une ulcération ou une abrasion du prépuce, des changements de nature inflammatoire dans les voies urinaires et une distension de la vessie.

Le poids absolu et le poids relatif moyens du foie augmentait considérablement chez les souris mâles et femelles du groupe ayant reçu la dose élevée et chez les souris mâles du groupe ayant reçu la dose moyenne.

Une hypertrophie hépatocellulaire a été une observation prééminente chez les souris mâles et femelles du groupe ayant reçu la dose de 80 mg/kg/jour et chez les souris mâles du groupe

ayant reçu 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 la nécropsie, étaient principalement des adénomes et des carcinomes, selon l'examen histologique. Des néoplasmes hépatiques ont aussi été constatés chez des souris femelles du groupe ayant reçu les doses 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 ayant reçu 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.

- **Chez le rat (2 ans) :** Une étude de 24 mois visant à déterminer le pouvoir cancérogène du midazolam administré par voie orale (mêlé avec des aliments) a été menée chez des rats (90 mâles et 90 femelles par groupe) à des doses de 0 (groupe témoin 1), de 0 (groupe témoin 2), de 1, de 9 ou de 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 la 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 jusqu'à la semaine 78. Plus tard, tous les paramètres ressemblaient à ceux des témoins.

Le poids absolu et le poids 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 par jour; on a considéré qu'ils étaient liés au traitement : augmentation du poids absolu et du poids relatif des reins chez les deux sexes, augmentation du poids absolu et du poids relatif de la thyroïde chez les deux sexes, augmentation du poids absolu et du poids relatif des glandes surrénales chez les mâles, diminution du poids absolu et du poids 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 de l'incidence de carcinomes folliculaires n'a été observée.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

- **Fertilité et capacité 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, de 4,0 ou de

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 mise bas, 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 (administration i.v.)** : 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, de 1,0 ou de 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 a reçu une injection d'excipient. Des fœtus de 20 rates par groupe sont nés par césarienne. On a permis à dix autres rats par jour 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 pas de différence considérable entre les animaux témoins et les animaux 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 rates qui ont reçu 1,0 et 4,0 mg/kg/jour et qui ont pu mettre bas, une petite augmentation de perte post-implantation a été notée, laquelle a été considérée comme produit de fœtus résorbés ou de cannibalisme chez les petits. Dans le groupe ayant reçu la dose 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 (administration i.v.)** : 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, de 0,6 ou de 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 par le midazolam; la gravité et la durée dépendaient de la dose. Les paramètres de prétraitement (pourcentage de femelles gravides, nombre moyen de corps jaunes et sites d'implantation) étaient semblables chez les animaux traités et les groupes témoins. De plus, il n'y a pas eu de différences significatives entre les animaux témoins et les animaux 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 des doses 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 (i.v.) :** 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, de 1,0 ou de 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 ayant reçu la dose de 4,0 mg/kg/jour le jour de la mise bas et dans les groupes ayant reçu 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 ayant reçu 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 par le 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 des macaques de Buffon ayant une dépendance au phénobarbital, le midazolam, administré à des doses orales qui pouvaient aller jusqu'à 10 mg/kg, n'a pas supprimé les symptômes de sevrage, 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 macaques de Buffon. 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 par comparaison avec les symptômes observés après la première période.

Des signes de 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, le flumazénil (Ro 151788), n'a pas précipité des symptômes de sevrage chez les macaques qui recevaient un traitement chronique par le midazolam.

- **Auto-administration :** Chez des babouins que l'on a entraînés à s'auto-injecter de la cocaïne, les barbituriques et les benzodiazépines ont tous deux été auto-administrés, bien qu'à des degrés variés. Les barbituriques ont continué d'être associés à un taux élevé d'auto-injection chez tous les animaux, et dans une vaste gamme de posologies. Le midazolam a aussi été

associé à des taux élevés d'auto-injection, mais pas chez tous les animaux, et uniquement dans un intervalle posologique étroit. Les benzodiazépines, avec leur vitesse d'élimination lente, ont fait l'objet de 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 physiologique salée du diazépam, le midazolam, comme d'autres benzodiazépines, a entraîné une réponse dépendante de la dose et appropriée pour le diazépam.

### Études sur l'irritation

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

Cependant, une injection intraveineuse d'une dose de 0,7 mg/kg (0,14 mL/kg) de midazolam base injectable (5,0 mg/mL) a entraîné 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 physiologique salée à un volume de 0,7 ou 0,14 mL/kg.

## 17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de <sup>T/C</sup>MIDAZOLAM INJECTION (solution de midazolam, 1 mg/mL et 5 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 250748, Sandoz Canada Inc., 12 novembre 2021.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

 Midazolam injectable USP

Solution de midazolam

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Midazolam injectable USP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Midazolam injectable USP** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Événements cardiorespiratoires graves : Des événements cardiorespiratoires graves et parfois mortels se sont produits chez des personnes ayant reçu Midazolam injectable USP. Midazolam injectable USP ne doit être utilisé que dans un milieu de soins de santé où vous pouvez être étroitement surveillé et où de l'oxygène est à la portée de la main, ainsi que d'autres médicaments appropriés et les équipements nécessaires pour la réanimation.**

**Toxicomanie, abus et emploi détourné : Même si vous recevez Midazolam injectable USP de la manière prescrite, vous courez un risque d'abus, d'emploi détourné, de toxicomanie, de dépendance physique et de manifestations de sevrage. L'abus et l'emploi détourné peuvent entraîner une surdose et la mort, en particulier si Midazolam injectable USP est pris avec :**

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

**Votre professionnel de la santé doit :**

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

**Conservez Midazolam injectable USP dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou un emploi détourné.**

**Sevrage : Si vous cessez soudainement de prendre Midazolam injectable USP, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage sévères ou mettant votre vie en danger (voir [Autres mises en garde](#)).**

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

**Midazolam injectable USP et opioïdes : La prise de Midazolam injectable USP avec des opioïdes peut**

**provoquer les effets suivants :**

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

#### **Pourquoi utilise-t-on Midazolam injectable USP?**

- Midazolam injectable USP est utilisé avant une chirurgie et d'autres interventions diagnostiques. Il aide à provoquer de la somnolence, à diminuer l'anxiété et à diminuer votre souvenir de la chirurgie ou de l'intervention. Il est également utilisé chez les patients en USI (unité de soins intensifs) qui sont sous sédation et placé sous un appareil respiratoire.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par Midazolam injectable USP, car ce médicament pourrait ne pas être efficace pour vous et vous pourriez être plus sensible aux effets secondaires.

#### **Comment Midazolam injectable USP agit-il?**

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

#### **Quels sont les ingrédients de Midazolam injectable USP?**

Ingrédient médicinal : midazolam

Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique, édétate de disodium, acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

#### **Midazolam injectable USP se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Solution de 1 mg/mL ou de 5 mg/mL

#### **N'utilisez pas Midazolam injectable USP dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique (hypersensible) au midazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres composants de Midazolam injectable USP (voir [Quels sont les ingrédients de Midazolam injectable USP?](#));
- vous avez des problèmes pulmonaires sévères, tels qu'une 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 recevoir Midazolam injectable USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

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

- vous avez déjà eu un problème lié à :
  - l'abus de substances, y compris de médicaments prescrits ou de drogues illicites;
  - l'alcool;
- vous avez déjà eu 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 sévères;
- vous avez déjà eu des problèmes de peau;
- vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestins;
- vous avez déjà fait des réactions allergiques sévères;
- vous avez des problèmes de vision tels qu'une vision floue;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez. Midazolam injectable USP passe dans le lait maternel.

### Autres mises en garde

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

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez Midazolam injectable USP pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez Midazolam injectable 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 professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Les symptômes de sevrage sévères comprennent les suivants :

- sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- confusion sévère, 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 à 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-après).

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

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

**Midazolam injectable USP et opioïdes :** La prise de Midazolam injectable USP avec des opioïdes peut provoquer une somnolence sévère et des difficultés respiratoires.

**Informez votre professionnel de la santé de ce qui suit :**

- vous prenez des opioïdes;
- un médicament opioïde vous est prescrit après le début du traitement par Midazolam injectable USP.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** NE conduisez PAS, n'utilisez pas de la machinerie lourde et 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 injectable USP ont sur vous. Même si vous ne prenez pas Midazolam injectable 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 injectable USP, ou jusqu'à ce que tous les effets, tels que la somnolence, se soient dissipés.

**Chutes et fractures :** Les benzodiazépines comme Midazolam injectable USP peuvent provoquer une somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Vous présentez un plus grand risque de chute, et donc de fractures ou d'autres blessures liées aux chutes, surtout si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- prenez de l'alcool;
- êtes une personne âgée;
- avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile.

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

#### Interactions médicamenteuses graves

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

- somnolence sévère;
- difficultés respiratoires;
- coma;
- mort.

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Midazolam injectable USP :**

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

### **Comment Midazolam injectable USP s'administre-t-il?**

- Midazolam injectable USP vous sera administré soit par une injection dans un muscle soit par une injection directement dans une veine.
- Votre professionnel de la santé diminuera lentement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose prudemment et en toute sécurité pour éviter de ressentir des symptômes de sevrage.

### **Dose habituelle**

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

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de Midazolam injectable USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Midazolam injectable USP vous sera administré dans un établissement de santé. Votre professionnel de la santé s'assurera que vous recevez toutes vos doses.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Midazolam injectable USP?**

Lorsque vous recevez Midazolam injectable USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- chutes et fractures
- maux de tête
- étourdissements
- somnolence
- agitation
- confusion
- nausées, vomissements

- hoquet
- toux
- éruption cutanée, surtout chez les enfants

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
sévère ou attaques de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; difficulté à dormir; irritabilité; douleur ou raideur musculaires; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration			
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Réaction au point d'injection</b> : douleur, sensation de brûlure, rougeur, chaleur ou enflure au point d'injection		✓	

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

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

#### Conservation

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez entre 20 et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Jetez toute partie inutilisée 28 jours après la ponction de la fiole.

**Pour en savoir plus sur Midazolam injectable USP :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.pfizer.ca/>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 20 décembre 2022