

MONOGRAPHIE



MIDAZOLAM INJECTION

5 mg/mL
15 mg/3 mL
5 mg/5 mL
50 mg/10 mL

Norme de Pfizer

Benzodiazépine
Prémédication-sédatif-anesthésique

Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
10 avril 2014

Numéro de contrôle de la soumission : 154667

Midazolam Injection

Pfizer Canada inc.

5 mg/mL

15 mg/3 mL

5 mg/5 mL

50 mg/10 mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Prémédication-sédatif-anesthésique

GÉNÉRALITÉS

Adultes et enfants

Le midazolam administré en injection intraveineuse a été associé à une dépression respiratoire et à un arrêt respiratoire, surtout lorsqu'il a été utilisé à des fins de sédation dans des contextes de soins non critiques. Dans certains cas, lorsque la détresse respiratoire n'a pas été décelée rapidement et traitée efficacement, elle a entraîné un décès ou une encéphalopathie hypoxique. Le midazolam intraveineux doit être utilisé uniquement dans un contexte hospitalier ou de soins ambulatoires qui prévoit une surveillance continue des fonctions respiratoire et cardiaque, soit l'oxymétrie pulsée. Il faut s'assurer l'accès immédiat à des médicaments permettant la réanimation, à un système masque, valve et ballon pour la ventilation et l'intubation approprié à l'âge et à la taille du patient, ainsi qu'à un personnel capable de les utiliser et apte à procéder aux manœuvres respiratoires (*voir MISES EN GARDE*). Pour les patients sous sédation profonde, une personne affectée précisément à cette fin, autre que le praticien qui effectue l'intervention, doit surveiller le patient pendant l'intervention.

La dose intraveineuse initiale pour la sédation chez les patients adultes peut être aussi faible que 1 mg, mais ne doit pas dépasser 2,5 mg chez un adulte en santé. Des doses plus faibles sont nécessaires chez les patients âgés (plus de 60 ans) ou affaiblis et chez ceux qui reçoivent de façon concomitante des opioïdes ou d'autres déprimeurs du système nerveux central. La dose initiale et toutes les doses subséquentes doivent toujours être réglées lentement; elles doivent être administrées en 2 à 3 minutes et il faut prévoir environ 2 minutes pour évaluer complètement l'effet sédatif. Afin de faciliter une injection plus lente, il est recommandé d'utiliser la présentation à 1 mg/mL ou de diluer la présentation à 1 mg/mL ou à 5 mg/mL. Chez les enfants, les doses de sédatifs doivent être calculées en mg/kg, et les doses initiales et toutes les doses subséquentes doivent toujours être réglées lentement. La dose pédiatrique 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour des renseignements complets sur la posologie*).

Nouveau-nés

Le midazolam ne doit pas être administré par injection rapide chez les nouveau-nés. Une grave hypotension et des convulsions ont été signalées à la suite d'une administration intraveineuse rapide, surtout avec l'usage concomitant du fentanyl (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour des renseignements complets*).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le midazolam est une benzodiazépine de courte durée d'action et soluble dans l'eau, qui a des effets déprimeurs sur le système nerveux central (SNC). Selon la voie d'administration et la dose utilisées, le midazolam peut causer des effets sédatifs et hypnotiques ou induire l'anesthésie. L'administration du midazolam peut souvent être suivie d'une amnésie antérograde.

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

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

L'administration intraveineuse de midazolam diminue, de façon proportionnelle à la dose, la concentration alvéolaire minimale (CAM) d'halothane requise pour l'anesthésie générale.

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

Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents d'affections céphalorachidiennes et qui doivent subir une chirurgie non urgente sous anesthésie lombaire rachidienne, l'administration intraveineuse de midazolam à une dose de 0,15 mg/kg avait tendance à réduire la pression du liquide céphalorachidien pendant l'induction de l'anesthésie, dans une mesure semblable à 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 diminution modérée à la suite de l'induction par le midazolam. Les patients atteints de 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.

Pharmacocinétique chez les adultes

La dose de midazolam ne doit pas s'appuyer sur les valeurs pharmacocinétiques; elle doit toujours être réglée 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. Le tableau suivant résume les données existantes.

Type de patient	Dose (mg/kg)	Élimination $t_{1/2}^a$ (h)	Volume de distribution Vd (L/kg)	Clairance totale dans l'organisme (CTO) (L/h/kg)
État normal Sujets de 21 à 50 ans	0,07-0,25	1,0 ^b -2,8	0,80-1,64	0,24-0,43
Chirurgie (non urgente) Sujets de 30 à 54 ans	0,15-0,45	3,0-3,9	1,67-3,21	0,37-0,51
Insuffisance cardiaque congestive	0,1	6,5	2,50	0,27

Sujets de 33 à 67 ans				
Dysfonctionnement hépatique Sujets de 21 à 59 ans	0,07	2,4	1,77	0,50
Cirrhose alcoolique grave Sujets de 39 à 54 ans	0,075	3,9	1,49	0,32
Insuffisance rénale chronique ^c Sujets de 24 à 68 ans	0,20	3,3	3,40	0,60
Volontaires :				
Hommes de 24 à 33 ans	5 mg ^d	1,9	1,34	0,47
de 60 à 74 ans	5 mg ^d	4,0	1,64	0,26
Femmes de 23 à 37 ans	5 mg ^d	2,3	2,00	0,56
de 64 à 79 ans	5 mg ^d	3,0	2,11	0,45
Patients :				
Hommes 30 ans ^e	0,2	2,3	1,44	0,49
82 ans ^e	0,2	8,5	3,63	0,34
Femmes 31 ans ^e	0,2	2,9	1,36	0,36
86 ans ^e	0,2	3,0	2,30	0,55
Volontaires obèses de 22 à 62 ans	5 mg ^d	6,5	2,66	0,25

a Moyenne harmonique (h)

b Valeur la plus faible de l'intervalle dans l'étude (la moyenne n'est pas indiquée)

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

d Dose absolue

e Âge moyen

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 maximales moyennes du midazolam sont plusieurs fois supérieures à celles du 1-hydroxyméthyl midazolam. La demi-vie d'élimination de ce métabolite 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. Le midazolam est lié aux protéines plasmatiques dans une

proportion d'environ 97 % chez les sujets normaux. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la fraction libre du médicament peut être considérablement plus élevée que chez les sujets en santé.

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

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.

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

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

Type de patient	Posologie		Valeurs pharmacocinétiques		
	Dose du bolus* (mg/kg)	Débit de perfusion d'entretien (mg/kg/h)	C _{éq} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Clairance totale dans l'organisme (L/kg/h)
Pontage aortocoronarien (n = 30) Sujets de 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) Sujets de 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 en bolus de 0,05, de 0,06 et de 0,10 mg/kg administrées dans ces études ne sont pas recommandées dans la pratique clinique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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 d'équilibre ont augmenté en fonction de la hausse du débit de perfusion.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë (n = 6, âge moyen de 48 ans), la clairance totale dans l'organisme était plus basse (132 mL/min contre 198 mL/min), et la demi-vie d'élimination du midazolam était plus longue (13,2 heures contre 7,6 heures) que chez les patients ayant une fonction rénale normale (n = 33, âge moyen de 62 ans). Chez les patients qui présentent une atteinte rénale, l'excrétion du glucuronide, le 1-hydroxyméthyl midazolam, 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.

Pharmacocinétique chez les enfants

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

Chez les nouveau-nés et les enfants gravement malades, la demi-vie du midazolam est substantiellement prolongée et la clairance est réduite en comparaison avec les adultes en bonne santé ou d'autres groupes d'enfants (*voir RÉFÉRENCES*, référence n° 41). 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 des cas où le midazolam a été administré par les voies orale et rectale chez des enfants, ainsi que par les voies parentérales recommandées (voies intraveineuse et intramusculaire). Quand l'administration se fait par les voies non parentérales, la demi-vie d'élimination est semblable à celle de l'administration parentérale; cependant, la biodisponibilité est inférieure à 50 % 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 RÉFÉRENCES*, références n° 40 à 51) :

Tableau I : Pharmacocinétique du midazolam intraveineux chez des enfants après administration intraveineuse d'une dose unique ou de courtes perfusions intraveineuses

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

6	5-7	0,1	-	1,8	3,2
10	2-5 jours	0,2	-	6,5	2,0

- a. Valeur moyenne
b. Intervalle réel
c. Intervalle des valeurs moyennes pour les sous-groupes

Tableau II : Pharmacocinétique du midazolam intraveineux chez des enfants pendant et après une perfusion intraveineuse prolongée

Nombre de patients	Âge (ans)	Débit de perfusion ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Durée de la perfusion (h)	Élimination $t_{1/2}$ (h)	Clairance ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)
10	0,5-8,8 ^b	2-5	21-114	4,0 (n = 5)	-
10	4,9 ^a	0,8	16	3,1	9,6
15	1-5 jours ^b	1,0	60	12,0	1,7
187	0-10 jours ^b	1,15 ^b	62 ^a	-	1,17 ^a

- a. Valeur moyenne
b. Moyenne réelle

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Midazolam Injection s'est révélé utile dans les cas suivants :

- En tant que prémédication intramusculaire avant une chirurgie ou des examens diagnostiques.
- En tant qu'agent intraveineux chez 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 électrique.
- En tant qu'agent intraveineux de substitution pour l'induction de l'anesthésie.

Le midazolam peut aussi être administré en perfusion intraveineuse continue chez des patients intubés et ventilés mécaniquement qui ont besoin de sédation à l'unité de soins intensifs (USI).

Dans les cas où le midazolam 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.

L'induction de l'anesthésie par le midazolam se produit dans un délai d'environ 1,5 minute après l'administration d'une prémédication opioïde et en 2 minutes ou plus avec ou sans prémédication non opioïde. La durée de l'effet d'induction de l'anesthésie dépend en général de la dose.

Enfants

Le midazolam a été utilisé par voie intraveineuse (y compris la perfusion continue) ou intramusculaire en milieu clinique pour obtenir une sédation chez des enfants. La sédation, l'effet anxiolytique et/ou l'amnésie pourraient être nécessaires pour procéder à des examens

diagnostiques ou thérapeutiques, pour la pré-anesthésie en tant que composante de l'anesthésie durant des chirurgies, ou pendant le traitement dans un contexte de soins critiques.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de Midazolam Injection est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à tout ingrédient du produit et une insuffisance pulmonaire aiguë, et également chez les patients atteints d'une grave maladie pulmonaire obstructive chronique (*voir MISES EN GARDE*). Une surveillance attentive et une administration lente sont essentielles si le médicament est utilisé chez des patients âgés ou affaiblis. Une hypoventilation marquée est courante si le patient ne répond pas aux consignes verbales.

À l'extérieur du contexte de l'USI, une sédation par voie intraveineuse marquée doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis. Tous les patients qui reçoivent du midazolam par voie intraveineuse dans le but d'obtenir une sédation devraient évidemment demeurer suffisamment alertes pour répondre correctement à des demandes verbales.

Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients qui présentent un glaucome aigu à angle fermé. Le midazolam a diminué la pression intraoculaire chez des sujets sans maladie oculaire, mais n'a pas empêché les hausses provoquées par la succinylcholine ou l'intubation endotrachéale. Les patients atteints de glaucome n'ont pas été étudiés.

MISES EN GARDE

Midazolam Injection ne doit jamais être utilisé sans que la dose ne soit individualisée. Avant d'utiliser le midazolam par voie intraveineuse, quelle que soit la dose, il faut s'assurer d'avoir à portée de la main de l'oxygène et d'autres médicaments appropriés, ainsi que l'équipement nécessaire pour la réanimation, le dégagement des voies respiratoires et le soutien de la ventilation et de la fonction cardiaque.

Étant donné que le midazolam par voie intraveineuse entraîne une dépression respiratoire et que les agonistes opioïdes et d'autres sédatifs peuvent ajouter à cette dépression, le midazolam doit être administré en tant qu'agent d'induction uniquement par une personne spécialisée en anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, d'effet anxiolytique et d'amnésie uniquement en présence d'un personnel apte à détecter rapidement l'hypoventilation, à dégager les voies respiratoires et à assurer un soutien à la ventilation.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance continue afin de pouvoir 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 causée par le midazolam.

Le midazolam doit être utilisé avec grande prudence pour une sédation par voie intraveineuse. Il ne doit pas être administré en bolus unique ni par injection intraveineuse rapide. Les doses utilisées pour une sédation par voie intraveineuse doivent toujours être limitées aux faibles niveaux particuliers recommandés (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Il faut prêter 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 effets indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation en oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients prédisposés. Il faut donner un supplément d'oxygène aux patients âgés atteints d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique et aux patients gravement malades. Avant d'administrer le midazolam pour une sédation par voie intraveineuse, il est essentiel de s'assurer que le personnel concerné a de l'expérience dans l'administration de médicaments pour une sédation par voie intraveineuse; on doit également exercer une surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles qui peuvent survenir chez certains, et il faut disposer des moyens et de l'aménagement nécessaires pour une prise en charge immédiate de ces patients.

De graves manifestations cardiorespiratoires se sont produites. Elles comprennent la dépression respiratoire, l'apnée, l'arrêt respiratoire et/ou l'arrêt cardiaque, et ont entraîné des décès dans certains cas. Une observation rigoureuse des avertissements et des mises en garde recommandés quant à l'utilisation de ce médicament est donc requise pour réduire au minimum l'incidence de ces réactions.

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

À l'extérieur de l'USI, le midazolam ne doit pas être administré chez des patients qui ont subi un choc, qui sont dans le coma ou qui présentent une intoxication aiguë à l'alcool, une insuffisance rénale ou une grave dépression des signes vitaux. Il faut faire preuve d'une extrême prudence au moment d'administrer Midazolam Injection, surtout par voie intraveineuse, aux personnes âgées, aux patients très malades et à ceux dont la réserve pulmonaire est limitée, en raison du risque de sédation excessive et/ou d'apnée ou de dépression respiratoire. Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique présentent une sensibilité inhabituelle à l'effet dépresseur du midazolam sur la respiration (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

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

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 combiné à une prémédication opioïde, en raison du risque d'apnée. Si une prémédication opioïde est administrée, il faut réduire la dose intraveineuse subséquente de midazolam.

L'innocuité et l'efficacité du midazolam à la suite d'une administration par des voies autres que les voies intraveineuse et intramusculaire n'ont pas été établies. Le midazolam doit être administré uniquement par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les dangers d'une injection intra-artérielle de solution 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.

Des études de toxicité sur 24 mois (durée de vie) chez les souris et les rats indiquent une activité cancérigène (*voir TOXICOLOGIE*). 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.

Risques professionnels

Les patients qui reçoivent Midazolam Injection à l'unité des soins ambulatoires ne doivent pas entreprendre d'activités dangereuses qui requièrent une vigilance mentale complète (p. ex., utiliser des machines 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 la période la plus longue. Il faut aussi mettre en garde les patients contre l'ingestion d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC jusqu'à ce que les effets du midazolam se soient dissipés.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Étant donné le risque accru de réflexe de la toux et de laryngospasme pendant les interventions endoscopiques perorales, il est recommandé d'utiliser un anesthésique topique et d'avoir recours aux mesures correctives nécessaires. Dans le cas des bronchoscopies diagnostiques de routine, l'utilisation d'un opioïde en prémédication est recommandée chez les patients présentant une rétention du CO₂.

Sédation à l'USI

Au moment d'administrer Midazolam Injection en perfusion continue pour une sédation à l'USI, il faut que les changements du débit d'administration se fassent lentement (à des intervalles de 30 minutes) pour éviter une hypotension et/ou une surdose. La dose doit être modifiée progressivement, par paliers de 25 à 50 % de la dose originale (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). La posologie doit être réglée selon le degré de sédation désiré; le fait de se fier à la cinétique prévue peut entraîner une importante surdose.

Comme c'est le cas pour d'autres sédatifs, il y a une importante variabilité entre les patients pour ce qui est de la dose requise de midazolam; la dose peut aussi changer avec le temps.

Le débit de perfusion doit être ajusté pour obtenir le degré de sédation requis selon l'âge et l'état clinique du patient. Chez les patients qui sont encore sous sédation et/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. La demi-vie d'élimination du midazolam est variable et peut être considérablement plus longue que celle observée lors d'une administration à court terme (p. ex., l'induction d'anesthésie) (*voir GÉNÉRALITÉS*, Pharmacocinétique). Le rétablissement peut dépendre de la durée de la perfusion et sera plus long si la perfusion dure plus de 24 heures.

Dépendance physique et psychologique

Une dépendance physique et psychologique peut survenir pendant un traitement par des benzodiazépines. Le risque est plus prononcé chez les patients qui suivent un traitement de longue durée ou à dose élevée, et chez les patients ayant des prédispositions comme ceux qui ont des antécédents d'alcoolisme, d'abus de drogues ou de troubles psychiatriques marqués.

Pour réduire au minimum le risque de dépendance, le midazolam ne doit être administré que pendant la durée de traitement la plus courte possible. S'il faut prolonger le traitement, il faut évaluer attentivement les risques et les bienfaits.

Des symptômes de sevrage peuvent survenir en l'espace de quelques heures à plus d'une semaine après l'arrêt du traitement. Les symptômes peuvent varier : tremblements, agitation, insomnie, anxiété, maux de tête et incapacité à se concentrer et, dans les cas les plus marqués, sueurs, spasmes musculaires et abdominaux et changements de la perception. Dans de rares cas, un délire et des convulsions peuvent aussi survenir. Par conséquent, il faut en général éviter de cesser brusquement de prendre le midazolam et diminuer progressivement la dose.

Utilisation chez les patients âgés et affaiblis

Les doses de Midazolam Injection doivent être réduites chez les patients âgés et affaiblis (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Le rétablissement complet de ces patients, après l'administration du midazolam, peut prendre plus de temps.

Utilisation chez les enfants

Selon la documentation publiée, les enfants ont en général besoin de doses de midazolam plus élevées que les adultes (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Des convulsions ont été

observées chez des enfants, le plus souvent chez des nourrissons et des nouveau-nés prématurés (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Utilisation pendant la grossesse

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

Utilisation en obstétrique

L'utilisation du midazolam n'a pas été évaluée dans des études obstétricales; par conséquent, son utilisation en obstétrique n'est pas recommandée. Des quantités mesurables de midazolam ont été détectées dans le sérum veineux maternel, dans le sérum veineux ombilical et artériel et dans le liquide amniotique, ce qui indique que le médicament traverse la barrière placentaire chez les humains. De 15 à 60 minutes après une administration par voie intramusculaire de 0,05 mg/kg de midazolam, les concentrations sériques ombilicales veineuses et artérielles étaient toutes deux plus faibles que les concentrations veineuses maternelles.

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

Utilisation pendant l'allaitement

Le midazolam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, le midazolam n'est pas recommandé chez les mères qui allaitent.

Cas particuliers

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

Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique peuvent présenter une sédation et une dépression respiratoire prolongées (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive et les sujets obèses, la demi-vie d'élimination du midazolam est considérablement prolongée et le volume de distribution est accru. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique ou d'une cirrhose alcoolique grave, on a observé des changements dans la demi-vie d'élimination, le volume de distribution et la clairance totale dans l'organisme (*voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). Il faut donc faire preuve de prudence au moment d'administrer le midazolam à ces patients.

Interactions médicamenteuses

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

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

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

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

La biotransformation du midazolam est principalement modulée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Environ 25 % de la totalité du système du cytochrome P450 dans le foie adulte est issu de la sous-famille CYP3A4. Les inhibiteurs et les 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 des humains indiquent que le midazolam peut interagir avec des composés qui influent sur les isoenzymes hépatiques 3A4 du cytochrome P450 ou qui sont aussi métabolisés par ce dernier. Les données indiquent que ces composés (cimétidine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, kétoconazole, fluconazole et itraconazole) influencent la pharmacocinétique du midazolam (hausse de la C_{max} et de l'ASC) et peuvent prolonger la période de sédation (l'azithromycine exerce peu d'effets, voire aucun, sur la pharmacocinétique du midazolam). Par conséquent, les patients qui reçoivent les composés mentionnés ci-dessus ou d'autres médicaments qui inhibent l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (y compris le saquinavir) en concomitance avec le midazolam doivent être sous observation pendant les quelques premières heures qui suivent l'administration du midazolam. Pour en savoir davantage, voir **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES AVEC MIDAZOLAM INJECTION**.

Études sur les interactions médicamenteuses avec Midazolam Injection

Inhibiteurs de la CYP3A4

Itraconazole et fluconazole

La coadministration du midazolam et de l'itraconazole ou du fluconazole a prolongé la demi-vie d'élimination du midazolam de 2,9 à 7,0 heures (itraconazole) ou de 2,9 à 4,4 heures (fluconazole). L'itraconazole et le fluconazole, lors de l'administration de doses bolus de midazolam pour une sédation à court terme, n'ont pas augmenté l'effet du midazolam à un niveau cliniquement significatif; une réduction de la dose de midazolam n'est donc pas requise. Cependant, l'administration de doses élevées de midazolam peut nécessiter un ajustement posologique. Des perfusions de midazolam de longue durée à des patients qui reçoivent des antimycotiques, p. ex., pendant un traitement aux soins intensifs, peuvent entraîner des effets hypnotiques prolongés si la dose n'est pas réglée selon l'effet.

Érythromycine

La coadministration de midazolam et d'érythromycine a prolongé la demi-vie d'élimination 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.

Cimétidine et ranitidine

La cimétidine a augmenté la concentration plasmatique à l'état d'équilibre du midazolam de 26 %, tandis que la ranitidine n'a eu aucun effet. La coadministration de midazolam et de cimétidine ou de ranitidine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam. Ces données indiquent que le midazolam par voie intraveineuse peut être utilisé à des doses habituelles avec la cimétidine et la ranitidine, et qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire.

Cyclosporine

Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique et pharmacodynamique entre la cyclosporine et le midazolam. Par conséquent, la posologie du midazolam n'a pas besoin d'être ajustée si le médicament est administré avec la cyclosporine.

Nitrendipine

La nitrendipine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam. Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.

Saquinavir

La coadministration d'une seule dose intraveineuse de 0,05 mg/kg de midazolam après un traitement de 3 ou de 5 jours par le saquinavir (1200 mg, trois fois par jour) à 12 volontaires en santé a diminué la clairance du midazolam de 56 % et a augmenté sa demi-vie d'élimination de 4,1 à 9,5 heures. Seuls les effets subjectifs du midazolam (échelles visuelles analogiques qui font mention de l'effet global du médicament) ont été intensifiés par le saquinavir. Par conséquent, 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.

Contraceptifs oraux

La pharmacocinétique du midazolam administré par voie intramusculaire n'a pas été modifiée par l'utilisation de contraceptifs oraux. Les deux médicaments peuvent être administrés de façon concomitante et aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire.

Autres interactions

Valproate de sodium

Le déplacement du midazolam de ses sites de liaison plasmatiques par le valproate de sodium peut augmenter la réponse au midazolam; il faut donc prendre soin d'ajuster la dose de midazolam chez les patients épileptiques.

Lidocaïne

Le midazolam n'a eu aucun effet sur la liaison de la lidocaïne aux protéines plasmatiques chez les patients qui faisaient l'objet d'un traitement antiarythmique ou d'une anesthésie régionale au moyen de la lidocaïne.

EFFETS INDÉSIRABLES

Voir les MISES EN GARDE sur les événements cardiorespiratoires graves et les réactions paradoxales qui peuvent survenir.

Effets indésirables chez les adultes

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

Les effets indésirables le plus souvent signalés avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique sont énumérés au tableau III. Quoique les effets indésirables puissent ne pas avoir été observés dans tous les programmes de recherche clinique, la possibilité qu'ils se produisent lors des divers usages cliniques du midazolam ne peut être exclue.

Tableau III : Effets indésirables le plus souvent signalés

Système ou appareil	Effets indésirables	%			
		Pré-médication i.m. n = 380	Sédation i.v. n = 512	Induction i.v. n = 1073	Sédation i.v. à l'USI n = 115
Cardiovasculaire	Augmentation de la tension				

	artérielle moyenne	2,6	8,0	16,7	6,9
	Diminution de la tension artérielle moyenne	6,3	29,9	30,8	17,0
	Hypotension				26,0*
	Augmentation du pouls	7,1	29,9	36,0	
	Diminution du pouls	9,5	16,8	12,6	
Respiratoire	Rythme respiratoire accru/tachypnée	11,5 ^a	36,9	0,1	
	Rythme respiratoire diminué	10,8 ^a	25,6	0,1	
	Apnée		1,0	22,9	
	Toux		0,2	2,0	
	Dépression respiratoire		0,2	25,0	
	Obstruction des voies respiratoires		0,2	1,0	
Système nerveux central	Maux de tête	1,3	0,8	2,0	
	Somnolence		0,5	1,7	
	Sédation excessive		0,6	1,6	
	Étourdissements		0,2	1,2	
	Hallucinations				2,8
	Agitation				1,8
	Confusion	0,3	0,6	0,9	2,8
Gastro-intestinal	Hoquet	0,3	0,4 ^b	6,0	0,9
	Nausées	0,5	0,8 ^b	4,0	
	Vomissements	0,5	0,6 ^b	3,5	

a : n = 130

b : n = 500

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

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

Cardiovasculaires

Contractions ventriculaires prématurées, bigéminie, épisode vasovagal, bradycardie, tachycardie et rythme nodal.

Troubles respiratoires

Laryngospasme, bronchospasme, dyspnée, respiration superficielle, hyperventilation et respiration sifflante.

SNC/neuromusculaires

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

Gastro-intestinales

Goût acide, salivation excessive et nausées.

Organes des sens

Vision trouble, diplopie, nystagmus, perturbation visuelle, difficulté à fixer un point, myosis, mouvement cyclique des paupières, oreilles bouchées et perte d'équilibre.

Dermatologiques

Érythème, éruptions cutanées, prurit et urticaire.

Hypersensibilité

Réactions allergiques, y compris le choc anaphylactique.

Divers

Raideurs musculaires, maux de dents, bâillements, sensation de froid quand le médicament est injecté et sensation de fraîcheur dans le bras pendant la perfusion.

Effets indésirables chez les enfants

Les renseignements dans la documentation publiée sur l'utilisation du midazolam chez les enfants sont limités. Cependant, selon l'information obtenue dans les publications et les rapports de manifestations indésirables spontanés, la marge d'innocuité chez les enfants de plus de 1 mois semble être très semblable à celle qui est observée chez les adultes.

Les effets indésirables aigus les plus fréquents étaient l'altération des voies respiratoires et l'hypoventilation. Cela se produisait le plus souvent lorsque le médicament était administré conjointement avec des opioïdes ou d'autres anesthésiques. Le syndrome de sevrage était le deuxième effet indésirable le plus fréquent associé à une utilisation prolongée. La liste suivante comprend les autres effets secondaires signalés. Cette liste n'est pas exhaustive.

Respiratoires

Arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, apnée, hypoxie et désaturation en oxygène. Les dangers des problèmes respiratoires peuvent augmenter quand le midazolam est administré avec des opioïdes. Par conséquent, la posologie des deux agents doit être réduite (*voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Psychiatriques

Syndrome de sevrage, réaction de combativité, agitation et hallucinations.

Systèmes nerveux central et périphérique

Convulsions, sédation excessive, convulsions toniques/cloniques, convulsion cérébrale et léthargie. Les convulsions s'observaient principalement chez les nouveau-nés (moins de 4 mois) et/ou chez les enfants ayant des antécédents de convulsions.

Cardiovasculaires

Hypotension, bradycardie et arrêt cardiaque/cardiopulmonaire.

Divers

Inefficacité, réponse paradoxale et baisse de la réponse thérapeutique.

Tolérances locale et veineuse

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

Tableau IV : Incidence des tolérances locale et veineuse

Effets indésirables sur les tolérances locale et veineuse	Incidence en %		
	Prémédication i.m.	Sédation i.v.	Induction i.v.
	n = 380	n = 512	n = 1073
TOLÉRANCE LOCALE			
Douleur au point d'injection	3,7	-	-
Douleur pendant l'injection du médicament	0,0	0,4	7,5
Induration au point d'injection	0,5	-	-
Enflure au point d'injection	0,0	0,0	0,2
Érythème au point d'injection	0,5	-	-
Soulèvement épidermique de type urticaire au point d'injection	-	-	0,2
Chaleur au point d'injection	-	-	0,1
Brûlure au point d'injection	-	-	0,1
Hématome au point d'injection i.v.	-	-	0,3
TOLÉRANCE VEINEUSE			
Sensibilité de la veine	0,0	1,4	8,0
Induration de la veine	-	1,6	2,1
Rougeur de la veine	0,0	1,4	3,4
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

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

Anomalies des examens de laboratoire

Des élévations isolées de certains paramètres de la fonction hépatique, p. ex., l'ASAT (SGOT), l'ALAT (SGPT), la phosphatase alcaline et la bilirubine totale, ainsi que des changements isolés au chapitre des protéines totales et de l'albumine ont été signalés.

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :

- En ligne à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
- Par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web

de MedEffet^{MC} Canada : www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Les manifestations d'une surdose de midazolam sont les suivantes : sédation, somnolence, confusion, troubles de la coordination, réflexes diminués, effets indésirables au chapitre des signes vitaux, coma et risque possible d'arrêt cardiorespiratoire.

Traitement

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Midazolam Injection doit être uniquement administré par voie intramusculaire ou intraveineuse (*voir MISES EN GARDE*). La dose de midazolam doit être individualisée avec soin. Chez les patients âgés et affaiblis, des doses plus faibles sont nécessaires. La posologie du midazolam doit ultérieurement être ajustée selon le type et la quantité de prémédication administrée. **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*

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

On a observé que Midazolam Injection cause une amnésie antérograde reliée à la dose, c'est-à-dire une difficulté à se souvenir ou l'absence de souvenirs des événements qui suivent 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.

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

Midazolam Injection utilisé pour une sédation par voie intraveineuse avant et pendant de courtes interventions endoscopiques ou de courts examens diagnostiques et la cardioversion électrique, doit toujours être administré lentement (*voir MISES EN GARDE et Sédation par voie intraveineuse*). Des injections par voie intraveineuse rapides peuvent causer une dépression respiratoire ou de l'apnée, qui requièrent une assistance respiratoire ou une ventilation contrôlée.

Des réactions comme une agitation, des mouvements involontaires, une hyperactivité et une combativité ont été signalées. Si ces réactions surviennent, la réaction à chaque dose de midazolam et à tout autre médicament, y compris les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant que l'on ne procède à l'administration du médicament (*voir MISES EN GARDE*).

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.

Le midazolam est compatible avec les solutions de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Les présentations à 1 mg/mL et à 5 mg/mL peuvent toutes deux être diluées avec l'une ou l'autre de ces solutions.

Posologie habituelle recommandée chez l'adulte **Prémédication intramusculaire**

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

Pour la prémédication, la dose recommandée de Midazolam Injection est de 0,07 à 0,08 mg/kg par voie intramusculaire (la dose i.m. habituelle est d'environ 5 mg chez un adulte d'âge moyen), administrée 30 à 60 minutes avant une opération. 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, une dose de 2 à 3 mg de midazolam a produit une sédation adéquate pendant la période préopératoire. Certains patients ont répondu à des doses aussi faibles que 1 mg. Comme c'est le cas avec tout déprimeur respiratoire potentiel, ces patients doivent être en observation pour que l'on puisse détecter des signes de dépression cardiorespiratoire après l'injection du midazolam par voie i.m. Le midazolam agit dans les 15 minutes, et son effet maximal survient de 30 à 60 minutes après l'injection. Le midazolam peut être administré de façon concomitante avec le sulfate d'atropine ou le bromhydrate de scopolamine. Il faut réduire la dose de midazolam lorsqu'il est administré avec un opioïde.

Sédation par voie intraveineuse (voir MISES EN GARDE)

Pour de courtes interventions endoscopiques ou diagnostiques et la cardioversion électrique : la présentation à 1 mg/mL de Midazolam Injection est recommandée pour la sédation par voie i.v. afin de faciliter une injection 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 toute la durée de l'intervention. Pour des interventions perorales, l'utilisation d'un anesthésique topique approprié est recommandée. Dans le cas des bronchoscopies diagnostiques de routine, sans atteinte de la fonction respiratoire, l'utilisation d'un opioïde en prémédication est recommandée.

Tableau V : Tableau posologique pour la sédation par voie intraveineuse (voir Mode d'administration)

Type de patient	Patients n'ayant pas reçu de prémédication		Patients ayant reçu une prémédication (opioïdes ou déprimeurs du SNC)
	Dose initiale	Dose totale	
Patients de moins de 55 ans	Pas plus de 2 à 2,5 mg	- Certains patients peuvent répondre à une dose totale aussi faible que 1 mg. - Une dose totale supérieure à 5 mg n'est habituellement pas nécessaire. - Ne pas dépasser 0,1 mg/kg.	Réduire la dose d'environ 30 %
Patients de 55 ans ou plus, patients affaiblis, patients atteints d'une maladie chronique, patients dont la réserve pulmonaire est limitée	Pas plus de 1 à 1,5 mg	- Les patients peuvent répondre à une dose totale aussi faible que 1 mg. - Une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est habituellement pas	Réduire la dose d'environ 30 % (c.-à-d. 60 % inférieure à celle de patients plus jeunes, en santé et qui n'ont pas reçu de prémédication)

		nécessaire. - Ne pas dépasser 0,07 mg/kg.	
--	--	---	--

Mode d'administration

S'il est utilisé pour une sédation par voie intraveineuse, le midazolam ne doit pas être administré rapidement ni en bolus unique (voir MISES EN GARDE).

Le midazolam doit être administré immédiatement avant l'intervention, en petites doses, et la dose doit être réglée lentement jusqu'à ce que l'effet sédatif désiré soit atteint. On suggère un réglage initial avec une petite dose, de 2 à 2,5 mg (voir le tableau V), **administrée en 2 à 3 minutes** pour un adulte moyen en santé. Après environ 2 minutes, la dose peut être réglée 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 maintenir le degré de sédation désiré, uniquement par réglage lent. Le résultat désiré peut habituellement être atteint en 3 à 6 minutes, selon la dose totale administrée et si une prémédication opioïde a été administrée ou non. Lorsqu'elle est indiquée, la prémédication opioïde réduit la variabilité de la réponse du patient.

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 V). Étant donné que le risque d'hypoventilation ou d'apnée est plus élevé chez ces patients et que l'effet maximal peut survenir plus tard, la dose doit être augmentée par paliers plus petits et être injectée plus lentement.

Induction intraveineuse de l'anesthésie (voir le tableau VI)

Pour l'induction de l'anesthésie générale avant l'administration d'autres agents anesthésiques : la réponse individuelle au midazolam est variable, surtout si une prémédication opioïde n'est pas utilisée. La dose doit être réglée selon l'âge et l'état clinique du patient.

TABLEAU VI : Tableau posologique pour l'induction intraveineuse de l'anesthésie (voir Mode d'administration)

Type de patient	Patients n'ayant pas reçu de prémédication		Patients ayant reçu une prémédication (opioïdes ou dépresseurs du SNC)	
	Dose initiale	Paliers	Dose initiale	Paliers
Patients de moins de 55 ans	0,3 à 0,35 mg/kg	Au besoin , pour compléter l'induction, des doses additionnelles correspondant à 25 % environ de la dose initiale, peuvent être administrées.	0,15 à 0,35 mg/kg	Au besoin , pour compléter l'induction, des doses additionnelles correspondant à 25 % environ de la dose initiale, peuvent être administrées.
Patients de 55 ans ou plus (patients opérés sous AAS I ou II)	0,3 mg/kg		Une dose de 0,25 mg/kg suffira habituellement. 0,2 mg/kg	
Patients atteints d'une grave	0,2 à 0,25 mg/kg	Le besoin de doses additionnelles pour	0,15 à 0,2 mg/kg	Le besoin de doses additionnelles pour

maladie générale ou de tout état d'affaiblissement	Dans certains cas, une dose aussi faible que 0,15 mg/kg suffira.	compléter l'induction doit être évalué par l'anesthésiste.	Dans certains cas, une dose aussi faible que 0,15 mg/kg suffira.	compléter l'induction doit être évalué par l'anesthésiste.
--	--	--	--	--

Mode d'administration

Il faut administrer les doses en 20 à 30 secondes et attendre 2 minutes pour qu'elles agissent.

Sédation à l'USI

Pour entreprendre et maintenir une sédation à l'USI chez des patients intubés et ventilés mécaniquement (*voir le tableau VII*).

Tableau VII : Tableau posologique pour la sédation à l'USI

Type de patient	Dose bolus	Débit de perfusion initial	Dose maximale	Paliers d'augmentation
Patients n'ayant pas reçu d'opioïdes ni de dépresseurs du SNC avant l'intervention	0,015 à 0,03 mg/kg	0,01 à 0,03 mg/kg/h	0,07 à 0,15 mg/kg/h	Pour obtenir une sédation optimale, le débit de perfusion d'entretien peut être augmenté ou diminué selon une proportion de 25 à 50 % de la dose initiale à des intervalles de 30 minutes.
Patients ayant reçu des opioïdes ou des dépresseurs du SNC avant ou pendant l'intervention	0,015 à 0,03 mg/kg	0,01 à 0,03 mg/kg/h	0,07 mg/kg/h	

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

Posologie recommandée chez l'enfant

En tant que groupe, les enfants ont en général besoin de doses plus élevées de midazolam que les adultes, et les jeunes enfants pourraient avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus âgés. Chez les obèses, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel idéal. Lorsque le midazolam est administré en parallèle avec des opioïdes ou d'autres sédatifs, le potentiel de dépression respiratoire ou d'obstruction des voies respiratoires augmente. Pour assurer une observation adéquate d'un patient, voir la section **MISES EN GARDE**. Le midazolam doit être administré en tant qu'agent d'induction uniquement par une personne apte à administrer une anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, d'effet anxiolytique et d'amnésie uniquement en présence d'un personnel apte à détecter rapidement l'hypoventilation, à dégager les voies respiratoires et à assurer un soutien à la ventilation (*voir MISES EN GARDE*).

À sa sortie de l'hôpital, le patient doit être accompagné d'un aidant responsable.

Administration par voie intramusculaire

Dose recommandée chez l'enfant

Pour une sédation avant l'anesthésie ou des interventions (pour des interventions plus longues et/ou plus stimulantes, le midazolam par voie intramusculaire peut servir à faciliter l'insertion d'un cathéter intraveineux pour le réglage d'un médicament additionnel) :

La sédation au moyen du midazolam par voie intramusculaire dépend de l'âge et de la dose : des doses plus élevées peuvent entraîner une sédation plus profonde et prolongée. Des doses de 0,1 à 0,15 mg/kg sont habituellement efficaces et ne prolongent pas l'émergence de l'anesthésie générale. Pour les patients plus anxieux, des doses allant jusqu'à 0,5 mg/kg peuvent être nécessaires. 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.

Administration par injection intraveineuse intermittente

Dose habituelle chez l'enfant

Pour la sédation avant et pendant des interventions ou avant l'anesthésie :

Pour tous les patients, régler lentement la dose jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. La dose initiale doit être administrée en 2 à 3 minutes. Attendre de 2 à 3 minutes de plus pour évaluer entièrement l'effet sédatif avant d'entreprendre une intervention ou de répéter une dose. Si la sédation doit se poursuivre, continuer le réglage avec de petites doses jusqu'à ce que le degré de sédation approprié soit atteint. Voir le tableau VIII.

Tableau VIII : Tableau posologique pour une injection intraveineuse intermittente

Âge de l'enfant	Dose initiale	Dose totale	Commentaires
6 mois à 5 ans	0,015 à 0,1 mg/kg	0,6 mg/kg	La dose initiale doit être administrée en 2 à 3 minutes; attendre de 2 à 3 minutes de plus pour évaluer entièrement l'effet sédatif avant d'entreprendre une intervention ou de répéter une dose. Si la sédation doit se poursuivre, continuer le réglage avec de petites doses jusqu'à ce que le degré de sédation approprié soit atteint.
6 à 12 ans	0,025 à 0,05 mg/kg	0,4 mg/kg	
12 à 17 ans	Suivre la posologie des adultes		

La dose de Midazolam Injection doit être réduite chez les patients ayant reçu une prémédication opioïde ou d'autres agents sédatifs, y compris le midazolam.

Perfusion intraveineuse continue (pour la sédation dans les unités de soins intensifs)

Dose habituelle chez l'enfant

Pour amorcer la sédation, une dose de charge par voie intraveineuse de 0,05 à 0,2 mg/kg administrée pendant au moins 2 à 3 minutes peut être utilisée pour obtenir l'effet clinique désiré.

Des doses de charge par voie intraveineuse ne doivent pas être utilisées chez les nouveau-nés. (Midazolam Injection ne doit pas être administré en tant que dose intraveineuse rapide à des nouveau-nés prématurés et à terme. Voir la section **Posologie chez les nouveau-nés** ci-après). Cette dose de charge peut être suivie d'une perfusion par voie intraveineuse continue pour maintenir l'effet. Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, les perfusions intraveineuses continues de Midazolam Injection doivent commencer par un débit de 0,001 à 0,002 mg/kg/min (de 1 à 2 µg/kg/min). Le débit de perfusion peut être augmenté ou diminué au besoin, ou des doses intraveineuses additionnelles de Midazolam Injection peuvent être administrées pour augmenter ou maintenir l'effet désiré. Une évaluation fréquente au moyen d'échelles de douleur et de sédation standards est recommandée. L'élimination du médicament peut être retardée chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine ou d'autres inhibiteurs de l'enzyme P450IIIa (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*), chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique, d'un dysfonctionnement rénal ou d'un faible débit cardiaque (surtout ceux qui ont besoin d'un soutien inotrope) et chez les nouveau-nés. Une hypotension peut être observée chez les patients gravement malades, surtout chez ceux qui reçoivent des opioïdes et/ou lorsque Midazolam Injection est administré rapidement.

Au moment d'entreprendre une perfusion par Midazolam Injection chez des patients dont la fonction hémodynamique est altérée, la dose de charge habituelle de Midazolam Injection doit être réglée en petites doses espacées de 2 à 3 minutes et le patient doit être surveillé pour déceler toute instabilité hémodynamique, c.-à-d. hypotension, fréquence respiratoire et saturation en oxygène.

La dose de Midazolam Injection doit être réduite chez les patients qui ont reçu une prémédication opioïde ou d'autres agents sédatifs, y compris le midazolam.

Posologie chez les nouveau-nés

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

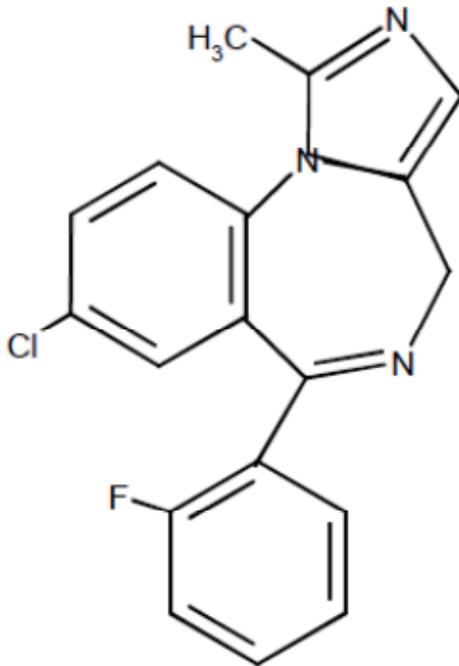
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : midazolam

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₈H₁₃ClFN₃

Masse moléculaire : 325,8 g/mol

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

COMPOSITION

Un mL de solution aqueuse stérile contient : 1 mg ou 5 mg de midazolam (ajout d'acide chlorhydrique pour la solubilisation), 8 mg de chlorure de sodium pour la tonicité, acide chlorhydrique et, si nécessaire, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, et eau pour injection.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température se situant entre 5 °C et 25 °C à l'abri de la lumière. Protéger l'emballage contre tout dommage matériel. Les ampoules non ouvertes peuvent être utilisées jusqu'à 8 mois après que le sachet d'aluminium a été ouvert pourvu qu'elles aient été gardées dans la boîte à l'abri de la lumière.

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

Les préparations à 15 mg/3 mL, à 5 mg/mL et à 5 mg/5 mL peuvent être diluées pour faciliter une injection lente. Les ampoules à 50 mg/10 mL peuvent être ajoutées aux solutions de perfusion dans une proportion de 15 mg de midazolam par 100 à 1000 mL de solution.

Le produit et ses mélanges ne contiennent aucun agent antimicrobien. Afin de réduire les risques microbiologiques, il est recommandé que toute dilution ultérieure soit effectuée immédiatement avant l'utilisation du produit et que la perfusion commence aussitôt que possible après la préparation du mélange.

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.

La perfusion de la solution doit se faire dans les 24 heures suivant la préparation et tout reste de solution doit être jeté. Toutefois, une perfusion avec une solution de chlorure de calcium pour perfusion intraveineuse (solution de Ringer) ou une solution de lactate de sodium pour perfusion intraveineuse (solution de Hartmann) doit être terminée en l'espace de 4 heures, car on sait que la puissance du midazolam diminue au fil du temps. La solution diluée doit être conservée à une température de 2 à 8 °C pendant une période maximale de 24 heures.

PRÉSENTATIONS

Midazolam Injection à 5 mg dans une ampoule de plastique Steriluer[®] (stérile) de 1 mL (boîte de 2 x 5)

Midazolam Injection à 15 mg dans une ampoule de plastique Steriluer[®] (stérile) de 3 mL (boîte de 5)

Midazolam Injection à 5 mg dans une ampoule de plastique Steriluer[®] (stérile) de 5 mL (boîte de 2 x 5)

Midazolam Injection à 50 mg dans une ampoule de plastique Steriluer[®] (stérile) de 10 mL (boîte de 5)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le midazolam possède tous les effets pharmacologiques des benzodiazépines, notamment les effets sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique, myorelaxant et amnésique. De plus, le midazolam augmente l'inhibition GABAergique, diminue la vitesse d'activité des neurones, diminue le rythme métabolique cérébral de l'oxygène, diminue le débit sanguin au cerveau, augmente la durée de survie des souris dans un milieu hypoxique et provoque l'amnésie dans le paradigme d'évitement passif.

Le midazolam se lie à des concentrations nanomolaires aux sites de récepteurs de benzodiazépines à affinité élevée et stéréospécifiques dans le cerveau des mammifères. Ces sites de récepteurs ont des liens fonctionnels avec des sites de reconnaissance GABA et avec des sites liés aux canaux chlorure. Le midazolam diminue le taux de GMP cyclique dans le cervelet.

Les effets pharmacologiques du midazolam sur le SNC peuvent être inversés par le 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.

Le début de l'effet du midazolam est rapide et sa durée d'action est courte.

Chez des chiens conscients et normotendus, le midazolam cause des changements légers, mais significatifs de plusieurs paramètres cardiovasculaires, notamment une diminution de la tension artérielle moyenne et de la résistance vasculaire systémique et une augmentation du rythme cardiaque et du débit cardiaque.

Chez des rats à qui l'on a administré 2,5 mg/kg de midazolam marqué au ^{14}C par voie intraveineuse, on a retrouvé 81 % du composé radiomarqué dans les fèces et 10 % dans l'urine en 24 heures. Le premier jour, les niveaux de radioactivité les plus élevés se trouvaient dans le foie. Quatre dérivés phénoliques du midazolam ont été découverts dans la bile des rats. Ces métabolites biliaires ont été excrétés sous forme de glucuroconjugués ou de sulfoconjugués.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀ du chlorhydrate de midazolam

Espèce	Souche	Voie d'administration	DL ₅₀ (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 ^a	

^a Dose la plus élevée administrée

Signes et symptômes

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

Toxicité à long terme

1. Administration i.m. pendant deux semaines à des rats :

Un traitement par 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 saline témoin), de 0 (excipient témoin) et de 0,5, de 1,6 ou de 5,0 mg/kg.

La dose de 5,0 mg/kg/jour a entraîné une importante baisse de la consommation d'aliments et une légère baisse du gain de poids corporel chez les rats mâles. Des signes de dépression du SNC transitoires et liés à la dose 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, de 1,0 et de 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 ont été caractérisées en tant que une myosite chronique active et étaient modérées ou graves 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.

2. Administration i.v. pendant cinq semaines à des rats :

Un traitement par 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, de 2,5 ou de 6,0 mg/kg. Un groupe témoin a reçu 1,2 mL/kg/jour de solution saline. La tolérance locale pendant les quatre premières semaines était bonne dans tous les groupes traités; cependant, pendant la dernière semaine de traitement, des injections intrapéritonéales ont été nécessaires chez la plupart des animaux du groupe recevant la dose élevée parce que leurs queues étaient enflées. 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. À l'exception de 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 des protéines totales sériques chez les mâles dans le groupe ayant reçu les doses élevées.

3. Administration i.m. pendant deux semaines à des chiens :

Un traitement par 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 saline témoin), de 0 (excipient témoin) et de 0,3, de 1,0 ou de 3,0 mg/kg.

Le midazolam administré aux doses de 3,0 et de 1,0 mg/kg/jour a été associé 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 (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) étaient considérablement augmentées dans le groupe recevant la dose de 3,0 mg/kg/jour en comparaison au groupe témoin. Cependant, la concentration d'ASAT se situait dans les valeurs normales.

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

4. Administration i.v./i.m. pendant cinq semaines à des chiens :

Dans une étude de cinq semaines sur la toxicité, un traitement par 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 de 6,0 mg/kg. Deux autres groupes de chiens (deux/sexe/groupe) ont reçu 2,5 mg/kg/jour par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le groupe témoin a reçu 1,2 mL/kg/jour de solution saline 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 trois à cinq heures au maximum après une injection intraveineuse ou intramusculaire. Ces effets sont devenus considérablement moins prononcés après une semaine. Les valeurs de phosphatase alcaline étaient légèrement augmentées chez les animaux traités, bien qu'aucun lien manifeste avec la dose n'ait été relevé. Une augmentation des alpha₁-globulines et une diminution des alpha₂-globulines ont été notées chez les animaux traités. Une augmentation légère et non significative liée à la dose 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.

5. Administration i.v. pendant deux semaines à des lapins :

Dans une étude de toxicité d'une durée de deux semaines, une solution saline contenant du maléate de midazolam (0,5 %) ou une préparation injectable de diazépam (0,5 %) a été administrée par voie intraveineuse dans les veines marginales de l'oreille des lapins

(quatre/groupe), à des doses de 1,5 ou de 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 le midazolam pendant 14 jours, et les deux autres, pendant 10 jours consécutifs.

Les injections de diazépam ont dû être interrompues après sept jours en raison de l'état nécrotique des oreilles. Les autres paramètres d'irritation, soit l'enflure, l'érythème et l'hémorragie, étaient marqués après l'injection de diazépam et modérés après 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 grave 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 graves 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 ayant 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 fût pas un phénomène lié à la dose. Un lapin ayant reçu une dose élevée de midazolam avait une numération élevée de globules blancs.

6. Étude sur l'administration par voie orale pendant un an à des 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 morts 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 les deux chuté après quelques semaines de traitement. Des selles et une salivation anormales, des léchées et des vomissements ont été observés à la fois chez les animaux traités et chez les animaux témoins, mais la fréquence était plus élevée chez les chiens traités 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 forte chez les chiennes à la semaine 52. Les valeurs se situaient dans les limites normales. Les taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) 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 le $\frac{3}{4}$ des chiens à la fin de la période de rétablissement de 14 semaines.

Pouvoir mutagène

Dans le cadre du test d'Ames, avec et sans activation métabolique, au moyen de cinq souches de *Salmonella typhimurium* (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 100 et TA 98), les résultats étaient négatifs à des concentrations de 50, de 100 et de 500 µg de midazolam par plaque. La concentration de 750 µg/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 µg/mL. Des concentrations plus élevées n'ont pas pu être évaluées à cause de la toxicité pour la bactérie.

Pouvoir cancérigène

1. Administration orale pendant 24 mois à des souris :

Une étude de 24 mois visant à déterminer le pouvoir cancérigène du midazolam administré par voie orale (mêlé 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 aux 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 inflammatoires 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 histologique importante 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 l'autopsie, étaient principalement des adénomes et des carcinomes, selon l'examen histologique. Des néoplasmes hépatiques ont aussi été constatés chez des souris femelles du groupe 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.

2. Administration orale pendant 24 mois à des rats :

Une étude de 24 mois visant à déterminer le pouvoir cancérigène 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 rats, l'administration du midazolam était associée à une baisse du poids corporel avec la dose élevée et à une augmentation du poids corporel avec 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 des paramètres chimiques cliniques : une baisse du glucose sérique chez les mâles et les femelles à la semaine 26, une hausse de l'azote uréique sérique chez les femelles à la semaine 26 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 par le midazolam aux doses de 80 et de 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 de poids des organes suivants ont été mesurés chez les animaux traités par le midazolam à une dose de 80 mg/kg/jour; ces changements étaient considérés comme 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 des hépatocytes centrolobulaires liée à la dose et des changements des 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 avec les trois doses.

Chez les rats traités par le midazolam à une dose de 80 mg/kg/jour, 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.

Reproduction et tératologie

1. 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 entraîné 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 jusqu'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. Les autres rates ont pu mettre bas pour des évaluations périnatales et postnatales subséquentes. Elles ont été sacrifiées au jour 21 de la lactation.

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

2. Tératologie chez les 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 témoin a reçu une injection d'excipient. Des fœtus de 20 rates par groupe sont nés par césarienne. Dix autres rates par groupe ont pu 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 rates 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 mort-nés, du taux de résorption ou du pourcentage de portées qui affichaient une résorption. Aucune augmentation d'anomalie squelettique ou de tissu mou externe n'a été relevée, et l'incidence de variations squelettiques était comparable dans tous les groupes.

Dans les groupes 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.

3. Tératologie chez les 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 d'animaux gravides, nombre moyen de corps jaunes et sites d'implantation) étaient semblables chez les animaux traités et les groupes témoins. De plus, il n'y a pas eu de différences significatives entre les animaux témoins et 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.

4. 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 provoqué 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 qui ont reçu la dose de 1,0 et de 4,0 mg/kg/jour au jour 7 de la lactation. Les effets légers, mais importants, suivants ont été observés dans le groupe qui a 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.

Le retard de développement fœtal, 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 ou squelettique n'a été observée dans les groupes de traitement.

Risque de pharmacodépendance

À ce jour, il n'existe que des données tirées d'études sur les animaux.

Dépendance physique

La dépendance physique a été étudiée chez plusieurs espèces. Chez des singes cynomolgus 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 lorsque le phénobarbital est arrêté. 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 administré à une dose orale maximale de 135 mg/kg/jour pendant 28 jours consécutifs a provoqué uniquement des symptômes de sevrage légers chez les singes cynomolgus. L'administration pendant 28 jours additionnels n'a pas intensifié les symptômes de sevrage. Par ailleurs, le phénobarbital a entraîné des symptômes de sevrage de gravité intermédiaire, et plusieurs benzodiazépines ont causé des symptômes de sevrage plus importants après la deuxième période de 28 jours par comparaison aux 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 15-1788), n'a pas précipité des symptômes de sevrage chez les singes qui recevaient un traitement prolongé 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 saline 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

I. Irritation veineuse – lapins :

Une dose de midazolam base (de 2,0 et de 5,0 mg/mL), administrée 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.

II. Irritation musculaire – lapins :

Le potentiel d'irritation intramusculaire de la dose de 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. La dose de 0,1 mL de 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.

III. Test 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) injectée en 30 secondes environ.

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

Aucune hémolyse n'a été observée chez les animaux qui ont reçu une solution saline normale à un volume de 0,7 ou de 0,14 mL/kg.

RÉFÉRENCES

1. Al-Khudhariri D, *et al.* Haemodynamic effects of midazolam and thiopentone during induction of anesthesia for coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 1982;54:831-5.
2. Allonen H, *et al.* Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61.
3. Bell GD, *et al.* Intravenous midazolam: a study of the degree of oxygen desaturation occurring during upper gastrointestinal endoscopy. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:703-8.
4. Boyle WA, *et al.* Long-term sedative infusion in the intensive care unit: propofol *versus* midazolam. *J Drug Dev* 1991;4 (suppl 3): 43-5.
5. Brophy T, *et al.* Midazolam, a water-soluble benzodiazepine, for gastroscopy. *Anaesth Intensive Care* 1982;10:344-7.
6. Dirksen MSC, *et al.* Clinical pharmacokinetics of long-term infusion of midazolam in critically ill patients - preliminary results, In: Ledingham IM *et al.* Ed. Midazolam and Ro 15-1788 in ICU. Editions 'Roche', Bâle/Suisse 1986:22-4.
7. Driessen JJ, *et al.* The effects of acute changes in renal function on the pharmacokinetics of midazolam during long-term infusion in ICU patients. *Acta Anaesth Belg* 1991;42:149-55.
8. Dornauer RJ, *et al.* Update: midazolam maleate, a new water-soluble benzodiazepine. *J Am Dent Assoc* 1983;106:650-2.
9. Dundee JW, *et al.* Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-43.
10. Fragen RJ, *et al.* Midazolam *versus* hydroxyzine as intramuscular premedicant. *Can Anaesth Soc J* 1983;30:136-41.
11. Freuchen I, *et al.* Midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983;34:269-73.
12. Greenblatt DJ, *et al.* Effects of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27-35.
13. Harper KW, *et al.* Age and nature of operation influence the pharmacokinetics of midazolam. *Br J Anaesth* 1985;57:866-71.
14. Kanto J, *et al.* Placental transfer and maternal midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:786-91.

15. Kanto J, *et al.* Midazolam as an induction agent in the elderly: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 1986;65:15-20.
16. Kawar P, *et al.* Midazolam for gastrointestinal endoscopy. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:283-5.
17. Klotz U, *et al.* Effect of single doses of cimetidine and ranitidine on the steady-state plasma levels of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:652-5.
18. Klotz U, *et al.* Pharmacodynamic interaction between midazolam and a specific benzodiazepine antagonist in humans. *J Clin Pharmacol* 1985;25:400-6.
19. Langlois S, *et al.* Midazolam: kinetics and effects on memory, sensorium, and haemodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:273-8.
20. Maitre PO. Postoperative sedation with midazolam in heart surgery patients: pharmacokinetic considerations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34 (suppl 92):103-6.
21. Massault J, *et al.* Haemodynamic effects of midazolam in the anaesthetized patient with coronary artery disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:299-302.
22. Matheson I, *et al.* Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-93.
23. Mathews HML, *et al.* Midazolam sedation following open heart surgery. *Br J Anaesth* 1987;59:557-60.
24. Mattila MAK, *et al.* Midazolam and fat-emulsion diazepam as intramuscular premedication. A double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:345-8.
25. MacGilchrist AJ, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut* 1986;27:190-5.
26. Nilsson A, *et al.* Midazolam-fentanyl anesthesia for major surgery. Plasma levels of midazolam during prolonged total intravenous anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:66-9.
27. Olkkola KT, *et al.* A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(3): 298-305.
28. Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 (suppl 1):17S-27S.
29. Reves JG, *et al.* Midazolam. *Contemp Anesth Pract* 1983;7:147-62.

30. Reves JG, *et al.* Midazolam: pharmacology and uses. *Anaesthesiology* 1985;62:310-24.
31. Schlaepfli B. Safety aspects of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 (suppl 1):37S-41S.
32. Schulte-Sasse J, *et al.* Haemodynamic responses to induction of anesthesia using midazolamin cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1982;54:1053-8.
33. Servin F, *et al.* Pharmacokinetics of midazolam used as an intravenous induction agent for patients over 80 years of age. *Eur J Anaesthesiol* 1987;4:1-7.
34. Shelly MP, *et al.* Failure of critically ill patients to metabolise midazolam. *Anesthesia* 1987;42:619-26.
35. Van Wijhe M, *et al.* Midazolam versus fentanyl/droperidol and placebo as intramuscular premedicant. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985;29:409-14.
36. Vinik HR, *et al.* Pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983;59:390-4.
37. Westphal LM, *et al.* Use of midazolam infusion for sedation following cardiac surgery. *Anesthesiology* 1987;67:257-62.
38. White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction - thiopental, ketamine and midazolam. *Anesthesiology* 1982;57:279-84.
39. Wilson CM, *et al.* A comparison of the early pharmacokinetics of midazolam in pregnant and nonpregnant women. *Anesthesia* 1987;42:1057-62.
40. Monographie de Midazolam Injection (midazolam). Sandoz Canada Inc. 26 novembre 2010.

Références relatives à la pédiatrie

41. Burtin P, *et al.* Population pharmacokinetics of midazolam in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:615-25
42. Jacqz-Aigrain E, *et al.* Pharmacokinetics of midazolam in critically ill neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:191-2.
43. Jones RDM, *et al.* Pharmacokinetics of flumazenil and midazolam. *Br J Anaesth* 1993;70:286-92.

44. Kraux GB, et al. Pharmakokinetische Untersuchungen nach intravenöser und rektaler Applikation von Midazolam bei Kindern. *Anæsthesist* 1989;38:658-63.
45. Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusion of midazolam in pædiatric patients after cardiac surgery. *Br J Anæsth* 1986;58:1109-15.
46. Malinovsky JM, et al. Intranasal midazolam pharmacokinetics in children during anesthesia— preliminary results. *Eur J Pharmacol* 1990;183:2381.
47. Mathews HML, et al. A pharmacokinetic study of midazolam in pædiatric patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anesth* 1988;61:302-7.
48. Payne K, et al. The pharmacokinetics of midazolam in pædiatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:267-72.
49. Rey E, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:355-7.
50. Salonen M, et al. Midazolam as an induction agent in children: a pharmacokinetic and clinical study. *Anesth Analg* 1987;66:625-8.
51. Tolia V, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 1991;119:467-71.
52. Wells TG, et al. Pharmacokinetics of single dose midazolam in children. *Clin Pharmacother* 1991;49:160.