

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{T/C}MIDAZOLAM INJECTABLE USP

Prêt à l'emploi

1 mg/mL

Solution stérile

Sans conservateur

Benzodiazépine

Pré-médication-Agent sédatif-Anesthésique

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

Date de révision:
9 Avril 2020

N° de contrôle : 229216

T/C Midazolam injectable USP

Prêt à l'emploi
Solution stérile,
Sans conservateur
1 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Benzodiazépine
Pré-médication-Agent sédatif-Anesthésique

GÉNÉRALITÉS

Adulte et pédiatrie

L'injection intraveineuse de midazolam a été associée à une dépression respiratoire et à un arrêt respiratoire, surtout si elle est utilisée à des fins de sédation dans un contexte de soins non critiques. Dans certains cas, si ce fait n'était pas reconnu rapidement et traité efficacement, un décès ou une encéphalopathie hypoxique s'en sont suivis. Le midazolam intraveineux doit être utilisé uniquement dans un contexte hospitalier ou de soins ambulatoires qui prévoit une surveillance continue de la fonction respiratoire et cardiaque, soit l'oxymétrie pulsée. L'accès immédiat à des médicaments permettant la réanimation, à un système masque et ballon d'anesthésie pour la ventilation et l'intubation ainsi qu'à un personnel capable de les utiliser et apte à prendre en charge les voies respiratoires doit être assuré (voir **MISES EN GARDE**). Pour les patients sous sédation profonde, une personne affectée précisément à cette fin et autre que le praticien qui effectue la procédure doit surveiller le patient pendant la procédure.

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 sain normal. Des doses plus faibles sont nécessaires chez les patients âgés (plus de 60 ans) ou affaiblis et chez les patients qui reçoivent des opioïdes ou d'autres dépresseurs du système nerveux central de façon concomitante. La dose initiale et toute dose subséquente doit toujours être titrée lentement; elle doit être administrée en 2 à 3 minutes et il faut prévoir environ 2 minutes pour que soit évalué entièrement l'effet sédatif. L'utilisation de la formulation de 1 mg/mL est recommandée pour faciliter une injection plus lente. La dose de sédatifs chez les patients pédiatriques doit être calculée en mg/kg, et les doses initiales et toutes doses subséquentes doivent toujours être titrées lentement. La dose pédiatrique initiale du midazolam pour la sédation, l'effet anxiolytique et l'amnésie dépend de l'âge, de la procédure et de la voie d'administration (voir **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 et soluble dans l'eau qui a des effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC). Selon la voie d'administration et la dose utilisée, le midazolam peut induire des effets sédatifs et hypnotiques ou l'anesthésie. L'administration du midazolam peut souvent être suivie par une amnésie antérograde.

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

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

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

Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents de maladies cérébrospinales et qui doivent subir une chirurgie non urgente sous anesthésie lombaire et spinale, l'administration intraveineuse de midazolam à une dose de 0,15 mg/kg avait tendance à réduire la pression de liquide cérébrospinal pendant l'induction de l'anesthésie, dans une mesure semblable à 3,9 mg/kg de thiopental intraveineux. Les mesures de la pression intra-oculaire chez les patients qui n'ont pas de maladie des yeux montrent une légère diminution à la suite de l'induction avec le midazolam. Les patients

atteints d'un glaucome n'ont pas été étudiés. Le midazolam, le diazépam ou le thiopental n'empêchent pas la hausse de tension intra-oculaire 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 titrée pour obtenir un effet clinique donné. C'est particulièrement important si le midazolam sert à la sédation à long terme à l'unité des soins intensifs (USI). La demi-vie d'élimination du midazolam augmente en présence d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose hépatique et d'insuffisance rénale chronique. Elle augmente de façon considérable et imprévisible chez les patients gravement malades qui présentent une insuffisance d'organes multiples. Les tableaux suivants résument les données existantes.

Type de patient	Intervalle posologique (mg/kg)	t _{1/2} ^a d'élimination (h)	Volume de distribution Vd (L/kg)	Clairance totale dans l'organisme (CTO) (L/h/kg)
Sujets normaux 21 à 50 ans	0,07 à 0,25	1,0 ^b à 2,8	0,80 à 1,64	0,24 à 0,43
Chirurgie (non urgente) 30 à 54 ans	0,15 à 0,45	3,0 à 3,9	1,67 à 3,21	0,37 à 0,51
Insuffisance cardiaque congestive 33 à 67 ans	0,1	6,5	2,50	0,27
Dysfonction hépatique 21 à 59 ans	0,07	2,4	1,77	0,50
Cirrhose alcoolique grave 39 à 54 ans	0,075	3,9	1,49	0,32
Insuffisance rénale chronique ^c 24 à 68 ans	0,20	3,3	3,40	0,60
Volontaires :				
Homme :				
24 à 33 ans	5 mg ^d	1,9	1,34	0,47
60 à 74 ans	5 mg ^d	4,0	1,64	0,26
Femme :				
23 à 37 ans	5 mg ^d	2,3	2,00	0,56
64 à 79 ans	5 mg ^d	3,0	2,11	0,45
Patients:				
Homme :				
30 ans ^e	0,2	2,3	1,44	0,49
82 ans ^e	0,2	8,5	3,63	0,34
Femme :				
31 ans ^e	0,2	2,9	1,36	0,36
86 ans ^e	0,2	3,0	2,30	0,55
Volontaires obèses 22 à 62 ans	5 mg ^d	6,5	2,66	0,25

a Moyenne harmonique.

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

- c Chez deux patients gravement malades qui présentaient une atteinte rénale et une insuffisance rénale avec une atteinte hépatique, une $t_{1/2}$ de 18 heures et de 21 heures, respectivement, a été signalée (Shelly MP et coll. *Anæsthesia* 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 moyennes du midazolam sont plusieurs fois supérieures à celles du 1-hydroxyméthyl midazolam. La demi-vie d'élimination de ce métabolite ressemble à celle de sa composante mère. Moins de 0,03 % de la dose est excrétée dans l'urine en tant que midazolam intact, et de 45 à 81 % de la dose est excrétée dans l'urine en tant que conjuguats des métabolites. 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 sains.

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 la concentration plasmatique maximale de midazolam est une demi-heure. Les concentrations maximales de midazolam ainsi que de 1-hydroxyméthyl midazolam, après une administration intramusculaire, sont environ la moitié de celles obtenues après des doses intraveineuses équivalentes. Il n'y a cependant aucune corrélation directe entre les effets cliniques et les niveaux sanguins de midazolam. La demi-vie d'élimination de midazolam administré par voie intramusculaire est comparable à celle observée à la suite d'une administration intraveineuse.

Chez les animaux et les humaines, 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 de patients dans l'unité des soins intensifs (USI) des adultes

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

Type de patient	Posologie		Valeurs pharmacocinétiques		
	Doses bolus* (mg/kg)	Débit de perfusion de maintien (mg/kg/h)	C _{ss} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Clairance totale dans l'organisme (L/kg/h)
Pontage de greffe pour la maladie coronarienne (n = 30) 45 à 71 ans	0,015 0,03 0,05	0,014 à 0,017	66	9,3	0,26
Chirurgie aortique abdominale (n = 30) 50 à 76 ans	0,03 0,06 0,10	0,036 0,054 0,080	76 132 205	6,2 6,2 6,5	0,52 0,40 0,41

* Les doses bolus de 0,05, 0,06 et 0,10 mg/kg administrées dans ces études ne sont pas recommandées dans la pratique clinique (voir **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 stable ont augmenté avec le débit de perfusion.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë (n = 6, âge moyen 48 ans), la clairance totale de l'organisme était inférieure (132 mL/min *versus* 198 mL/min) et la demi-vie d'élimination du midazolam était plus longue (13,2 heures *versus* 7,6 heures) que chez les patients dont la fonction rénale est normale (n = 33, âge moyen 62 ans). Chez les patients qui présentent une atteinte rénale, l'excrétion du glucuronide de midazolam 1-hydroxyméthyl, le principal métabolite du midazolam, est diminuée. La déglucuronidation de ce métabolite peut augmenter sa concentration plasmatique, ce qui peut à son tour interférer avec l'hydroxylation du midazolam lui-même.

Pharmacocinétique dans la population pédiatrique

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

Chez les nouveau-nés et les enfants gravement malades, la demi-vie du midazolam est substantiellement prolongée, et la clairance est réduite en comparaison avec les adultes en santé ou d'autres groupes d'enfants (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 que le midazolam est administré par voie orale et rectale chez des patients pédiatriques, ainsi que par l'intermédiaire de la voie parentérale recommandée, intraveineuse et intramusculaire. Si l'administration se fait par l'intermédiaire de la voie non parentérale, la demi-vie d'élimination est semblable à celle de l'administration parentérale; cependant, la biodisponibilité est inférieure à 50 % en comparaison à supérieure à 80 % par la voie intramusculaire.

Les tableaux suivants affichent les données pharmacocinétiques sur le midazolam pour les patients pédiatriques. L'information a été recueillie de documents scientifiques publiés (voir RÉFÉRENCES, références n° 40 à 51) :

Tableau 1 Pharmacocinétique du midazolam intraveineux chez des patients pédiatriques après une dose intraveineuse unique ou de courtes perfusions intraveineuses

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

^aValeur moyenne

^bIntervalle réel

^cIntervalle des valeurs moyennes pour les sous-groupes

Tableau 2 Pharmacocinétique du midazolam intraveineux chez les patients pédiatriques pendant et après une perfusion intraveineuse prolongée

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

^aValeur moyenne

^bMoyenne réelle

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Population adulte

Midazolam injectable USP s'est révélé utile :

En tant que perfusion intraveineuse continue chez des patients intubés et ventilés mécaniquement qui ont besoin de sédation à l'unité des soins intensifs (USI).

Patients pédiatriques

Le midazolam est utilisé en milieu clinique pour la sédation intraveineuse (dont la perfusion continue) de patients pédiatriques. La sédation pourrait être nécessaire pour le traitement dans

un contexte de soins critiques.

CONTRE-INDICATIONS

Midazolam injectable USP est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à toute composante 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 invites verbales.

À l'extérieur du contexte de l'USI, une sédation intraveineuse marquée doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis. Tous les patients qui reçoivent du midazolam pour une sédation intraveineuse devraient évidemment rester assez alertes pour répondre de façon satisfaisante à des demandes verbales.

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

MISES EN GARDE

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

Étant donné que le midazolam intraveineux déprime la respiration et parce que les agonistes opioïdes et d'autres sédatifs peuvent ajouter à cette dépression, le midazolam doit uniquement être administré en tant qu'agent d'induction par une personne apte à administrer l'anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, 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 pour que l'on puisse relever les premiers signes d'hypoventilation ou d'apnée, qui peuvent mener à une hypoxie ou à un arrêt cardiaque, à moins que les mesures correctives appropriées ne soient prises. Il faut continuer de surveiller les signes vitaux pendant la période de rétablissement. Les agonistes opioïdes et d'autres sédatifs ajoutent à la dépression respiratoire induite par le midazolam.

Le midazolam doit être utilisé pour une sédation intraveineuse uniquement avec prudence, et il ne doit pas être administré en bolus unique ou par injection intraveineuse rapide. Les
Midazolam injectable USP

doses utilisées pour une sédation intraveineuse doivent toujours être restreintes aux faibles niveaux spéciaux recommandés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), et il faut porter une attention particulière au moment de choisir et d'exclure les patients qui pourraient être particulièrement susceptibles aux réactions cardiaques et respiratoires indésirables. Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui reçoivent des agents dépresseurs du système cardiorespiratoire de façon concurrente sont aussi particulièrement susceptibles aux réactions indésirables. Il faut garder à l'esprit qu'une chute de saturation d'oxygène augmentera la probabilité d'arythmies et d'autres événements potentiellement fatals chez les patients susceptibles. Il faut donner un supplément d'oxygène aux patients âgés atteints d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique et aux patients gravement malades. Une expérience de l'administration de médicaments pour une sédation intraveineuse, une surveillance continue des patients pour détecter les effets indésirables réversibles qui peuvent survenir chez les patients, ainsi que les moyens et installations nécessaires pour une prise en charge immédiate de ces patients sont essentiels avant d'administrer le midazolam pour une sédation intraveineuse.

De graves événements cardiorespiratoires se sont produits. Ils comprennent la dépression respiratoire, l'apnée, l'arrêt respiratoire et/ou l'arrêt cardiaque, qui entraînent parfois un décès. Une observation rigoureuse des avertissements et 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 (dont des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires), une hyperactivité et une combativité ont été signalés. Ces réactions peuvent être liées à une dose inadéquate ou excessive ou à une administration inappropriée de midazolam; cependant, il faut envisager la possibilité d'hypoxie cérébrale ou de réactions paradoxales véritables. Si ces réactions surviennent, la réaction à chaque dose de midazolam et de tout autre médicament, dont les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant que l'on ne procède.

À l'extérieur du contexte 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'un grand soin au moment d'administrer Midazolam injectable USP par voie intraveineuse, aux personnes âgées, aux patients très malades et à ceux dont la réserve pulmonaire est limitée, en raison de l'occurrence possible de sédation excessive, d'apnée ou de dépression respiratoire. Les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique présentent une sensibilité inhabituelle aux effets dépresseurs du midazolam (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients myasthéniques présentent un potentiel de décompensation respiratoire si une substance capable de déprimer le SNC et/ou d'agir en tant que relaxant musculaire est administrée. Cependant, ces patients myasthéniques avec une insuffisance respiratoire établie auront besoin d'une ventilation mécanique; une sédation sera donc nécessaire. Une surveillance attentive de ces patients est recommandée si le midazolam est utilisé en tant que sédatif.

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

Le midazolam ne doit pas être administré par voie intramusculaire s'il est conjugué à un opioïde pour la prémédication, en raison du risque d'apnée. Si une prémédication opioïde est administrée, il faut réduire la dose intraveineuse subséquente de midazolam.

La sécurité et l'efficacité du Midazolam Injection USP à la suite d'une administration non intraveineuse et non intramusculaire n'ont pas été établies. Le Midazolam Injection USP doit être uniquement administré par voie intraveineuse. Les dangers de l'injection intra-artérielle de solutions de midazolam chez les humains sont inconnus; par conséquent, il faut prendre des précautions contre les injections intra-artérielles non intentionnelles. Il faut aussi éviter l'extravasation.

Des études de toxicité sur vingt-quatre mois (durée de vie) chez les souris et les rats indiquent une activité carcinogénique (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 une injection de Midazolam injectable USP en tant que patients ambulatoires ne doivent pas entreprendre d'activités dangereuses qui requièrent une vigilance mentale complète (soit utiliser de la machinerie lourde ou conduire un véhicule motorisé) avant l'occurrence la plus tardive entre la dissipation des effets du médicament, comme la somnolence, et une journée entière après l'anesthésie et la chirurgie. Il faut aussi mettre en garde les patients contre l'ingestion d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC jusqu'à ce que les effets du midazolam se soient dissipés.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Étant donné que le réflexe de la toux et un laryngospasme accru surviennent avec des procédures endoscopiques perorales, l'utilisation d'un anesthésique topique et les mesures correctives nécessaires sont recommandées. Pendant des bronchoscopies diagnostiques courantes chez des patients qui présentent une rétention de CO₂, l'utilisation de prémédication aux opioïdes est recommandée.

Sédation à l'USI

Au moment d'administrer du Midazolam injectable USP en perfusion continue pour une sédation à l'USI, il faut que le changement au débit d'administration se fasse lentement (à des intervalles de 30 minutes) pour éviter l'hypotension ou une surdose. La dose doit être modifiée progressivement, dans une proportion de 25 à 50 % de la dose originale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La posologie doit être titrée au niveau de sédation désirée; le fait de se fier à la cinétique prévue peut entraîner une importante surdose.

Comme c'est le cas d'autres sédatifs, il y a une importante variabilité entre les patients pour ce qui est des besoins posologiques de midazolam; ces besoins peuvent aussi changer avec le temps.

Le débit de perfusion doit être ajusté pour obtenir le taux de sédation requis selon l'âge et le statut clinique du patient. Chez les patients qui sont encore sous sédation ou qui ont reçu des doses importantes d'opioïdes, une dose bolus pourrait ne pas être nécessaire, et le débit de

perfusion initial devrait être substantiellement réduit. La demi-vie d'élimination du midazolam est variable et peut être considérée plus longue que ce que l'on voit avec une administration à court terme (p. ex. l'induction d'anesthésie) (voir **Pharmacocinétique**). Le rétablissement peut dépendre de la durée de la perfusion et est plus long si la perfusion dure plus de 24 heures.

Dépendance physique et psychologique

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

Pour réduire au minimum le risque de dépendance, le midazolam doit être administré uniquement aussi peu longtemps que possible. S'il faut prolonger le traitement, il faut évaluer attentivement les risques et les bienfaits.

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

Utilisation chez les patients gériatriques et affaiblis

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

Utilisation chez les enfants

Selon la documentation publiée, les patients pédiatriques ont en général besoin de doses de midazolam plus élevées que les adultes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des convulsions ont été observées chez les enfants, le plus souvent chez les bébés et les nouveau-nés prématurés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Utilisation pendant la grossesse

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

Utilisation en obstétrique

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

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

Utilisation chez les mères allaitantes

Le midazolam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, le midazolam n'est pas recommandé pour les mères allaitantes.

Patients avec des affections spéciales

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

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

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

Intéactions médicamenteuses

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

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

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

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

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

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

Le métabolisme du midazolam est principalement modulé par l'isoenzyme cytochrome P-450 3A4 (CYP3A4). Environ 25 % du système complet cytochrome P-450 dans le foie adulte est issu de la sous-famille CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs de cette isoenzyme peuvent mener à une interaction médicamenteuse avec le midazolam. Des données issues de rapports spontanés ainsi que d'études cinétiques chez les humains indiquent que le midazolam peut interagir avec des composés qui touchent les enzymes hépatiques du cytochrome P-450 3A4 ou qui sont métabolisés par ce dernier. Les données indiquent que ces composés (cimétidine, érythromycine, diltiazem, vérapamil, kétoconazole, fluconazole et itraconazole) influencent la pharmacocinétique du midazolam (hausse de la C_{max} et de l'ASC) et peuvent augmenter la période de sédation (l'azithromycine n'a peu d'effet ou aucun effet sur la pharmacocinétique du midazolam). Par conséquent, les patients qui reçoivent les composés ci-dessus ou d'autres composés qui inhibent les enzymes du P-450 3A4 (dont le saquinavir) avec le midazolam doivent être observés pendant les quelques heures qui suivent l'administration du midazolam. Pour en savoir davantage, voir **Études sur les interactions médicamenteuses liées au midazolam injectable**.

Études sur les interactions médicamenteuses liées au midazolam injectable

Inhibiteurs de 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). Des doses bolus de midazolam administrées pour une sédation à court terme n'ont pas exacerbé l'effet du midazolam par l'itraconazole et le fluconazole à un degré important sur le plan clinique, et il n'est donc pas nécessaire de réduire la dose. Cependant, l'administration de doses élevées de midazolam peut nécessiter un ajustement posologique. Des perfusions à long terme de midazolam à des patients qui reçoivent des antimycotiques, p. ex. pendant des soins intensifs, peuvent entraîner des effets hypnotiques à long terme si la dose n'est pas titrée selon l'effet.

Érythromycine

La coadministration de midazolam et d'érythromycine a prolongé la demi-vie d'administration du midazolam de 3,5 à 6,2 heures. Bien que seulement des changements pharmacodynamiques relativement mineurs ont 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 stable de midazolam par 26 %, tandis que la ranitidine n'a eu aucun effet. La coadministration de midazolam et de cimétidine ou de ranitidine n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du midazolam. Ces données indiquent que le midazolam intraveineux peut être utilisé à des doses habituelles avec la cimétidine et la ranitidine, et qu'un ajustement posologique n'est pas nécessaire.

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 3 à 5 jours de saquinavir (1 200 mg t.i.d.) à 12 volontaires en santé a diminué la clairance du midazolam de 56 % et a augmenté la demi-vie d'élimination de 4,1 à 9,5 heures. Seuls les effets subjectifs du midazolam (échelles visuelles analogues qui font mention de l'effet global du médicament) ont été intensifiés par le saquinavir. Par conséquent, des doses bolus de midazolam intraveineux peuvent être administrés avec le saquinavir. Pendant une perfusion prolongée au midazolam, une réduction de la dose initiale de 50 % est recommandée.

Contraceptifs oraux

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

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 avec les protéines plasmatiques de la lidocaïne chez les patients qui subissent un traitement aux antiarythmiques ou une anesthésie régionale avec la lidocaïne.

EFFETS INDÉSIRABLES

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

Réactions 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. Ces effets et ces fluctuations sont touchés par le caractère léger ou profond de l'anesthésie, les instruments, l'intubation et l'utilisation de médicaments concomitants. Les fluctuations des signes vitaux les plus souvent observées comprennent une baisse de la fréquence respiratoire ou du rythme respiratoire et l'apnée, ainsi que des variations de la tension artérielle et du pouls. S'il est utilisé en tant que sédatif intraveineux, le midazolam produit davantage de chutes de la tension artérielle moyenne que le diazépam.

Les réactions indésirables les plus souvent signalées avec l'utilisation du midazolam dans des programmes de recherche clinique sont énumérées au **Tableau 3**. Si des réactions indésirables ne sont pas observées dans tous les programmes de recherche clinique, la possibilité qu'elles se produisent en parallèle avec les divers usages cliniques du midazolam ne peut être exclue.

Tableau 3 Réactions indésirables les plus souvent signalées

Appareil ou système	Effet indésirable	%			
		Préméd IM N = 380	Sédation IV N = 512	Induction IV N = 1073	Sédation IV USI N = 115
Appareil cardiovasculaire	Tension artérielle moyenne accrue	2,6	8,0	12,6	6,9
	Tension artérielle moyenne	6,3	29,9	30,8	17,0
	Hypotension				26,0*
	Augmentation du pouls		29,9	36,0	
	Diminution du pouls	9,5	16,8	12,6	
Appareil respiratoire	Rythme respiratoire accru ou 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
Appareil 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 en tant que tension artérielle systolique à ≤ 90 mmHg, tension artérielle diastolique à ≤ 50 mmHg ou chute significative sur le plan clinique de tension artérielle.

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

Troubles cardio-vasculaires

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

Troubles respiratoires

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

Troubles du 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 ébrieuse, faiblesse, tremblements, contractions musculaires, secousses musculaires et activité musculaire spontanée anormale, mouvements toniques/cloniques, mouvements athétoïdes et ataxie.

Troubles gastro-intestinaux

Goût acide, salivation excessive et vomissements.

Organes des sens

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

Troubles dermatologiques

Érythème, éruptions cutanées, prurit et urticaire.

Hypersensibilité

Réactions allergiques, dont choc anaphylactique.

Divers

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

Réactions indésirables chez les patients pédiatriques

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

Les effets indésirables aigus les plus fréquents sont les voies respiratoires compromises et l'hypoventilation. Cela se produisait le plus souvent en conjonction avec des opioïdes ou d'autres anesthésiques. Le syndrome de sevrage était le prochain effet indésirable le plus fréquent associé à une utilisation à long terme. La liste suivante comprend les autres effets secondaires signalés. Cette liste n'est pas exhaustive.

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

Troubles psychiatriques

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

Troubles du système 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)

ou les enfants qui ont des antécédents de convulsions.

Troubles cardio-vasculaires

Hypotension, bradycardie et arrêt cardiaque/cardiopulmonaire.

Divers

Inefficacité, réponse paradoxale et baisse de réponse thérapeutique.

Tolérance locale et veineuse

L'incidence de tolérance locale et veineuse observée dans les premières expériences avec le midazolam est indiquée au **Tableau 4**.

Tableau 4 Incidence de tolérance locale et veineuse

Effets indésirables sur la tolérance locale et veineuse	Incidence, en %		
	Préméd IM	Sédation IV	Induction IV
	n = 380	n = 512	n = 1 073
LOCALE			
Douleur au site de l'injection	3,7	—	—
Douleur pendant l'injection du médicament	0,0	0,4	7,5
Induration au site de l'injection	0,5	—	—
Enflure au site de l'injection	0,0	0,0	0,2
Érythème au site de l'injection	0,5	—	—
Élévation de type urticaire au site de l'injection	—	—	0,2
Chaleur au site de l'injection	—	—	0,1
Brûlure au site de l'injection	—	—	0,1
Hématome au site de l'IV	—	—	0,3
VEINEUSE			
Douleur à 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 au site de la veine	—	—	0,1
Douleur à la veine après l'injection	—	—	0,1
Phlébite	—	—	0,6
Thrombophlébite	—	—	0,1

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

Anomalies de laboratoire

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

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

Traitement

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Midazolam injectable USP doit être uniquement administré par voie intraveineuse (voir **MISES EN GARDE**). La dose de midazolam doit être personnalisée avec attention. Chez les patients âgés et affaiblis, des doses plus faibles sont nécessaires. La posologie du midazolam doit également être ajustée selon le type et la quantité de prémédication administrée. **Des doses excessives ou une administration rapide ou d'un bolus IV unique peuvent entraîner une dépression ou un arrêt respiratoire, 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 l'injection de midazolam cause une amnésie antérograde liée à la dose, ou des souvenirs réduits ou absents des événements qui suivent l'administration du médicament.

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

Le midazolam doit uniquement être administré en tant qu'agent d'induction par une personne apte à administrer l'anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, d'anxiolytiques et d'amnésie uniquement en présence d'un personnel apte à détecter rapidement l'hypoventilation, à dégager les voies respiratoires et à assurer un soutien à la ventilation. L'équipement nécessaire et les médicaments appropriés doivent être à portée de la main pour assurer la sûreté des procédures et le maintien des fonctions respiratoires et cardiovasculaires (voir **MISES EN GARDE**).

Midazolam injectable USP pour la sédation intraveineuse doit toujours être administré lentement (voir MISES EN GARDE). Des injections intraveineuses 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 de tout autre médicament, dont les anesthésiques locaux, doit être évaluée avant que l'on ne procède à l'administration du médicament (voir **MISES EN GARDE**).

Il faut faire preuve d'extrême prudence pour éviter une injection intra-artérielle ou une extravasation

Posologie adulte habituelle recommandée

Sédation à l'USI

Pour entreprendre et maintenir une sédation à l'USI chez les patients intubés et ventilés mécaniquement, voir le **Tableau 5**.

Tableau 5 Tableau posologique pour la sédation à l'unité des soins intensifs

Catégorie de patients	Dose initiale pour perfusion	Dose maximale	Ajustement posologique
Aucun opioïde ni dépresseur du SNC au préalable	0,01-0,03 mg/kg/h	0,07-0,15 mg/kg/h	Pour le maintien d'une sédation optimale, il peut être nécessaire d'augmenter ou de réduire le débit de perfusion par paliers représentant 25 à 50 % de la dose initiale, à intervalles de 30 minutes.
Prémédication ou administration concomitante d'opioïdes ou de dépresseurs du SNC	0,01-0,03 mg/kg/h	0,07 mg/kg/h	

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

Dose pédiatrique recommandée

En tant que groupe, les patients pédiatriques ont en général besoin de doses plus élevées de midazolam que les adultes, et les jeunes enfants pourraient avoir besoin de doses plus élevées que les enfants plus vieux. Chez les obèses, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel idéal. Si 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 uniquement être administré en tant qu'agent d'induction par une personne apte à administrer l'anesthésie générale. Il doit être administré à des fins de sédation, d'anxiolytiques 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**).

Le patient qui reçoit son congé doit être accompagné d'un aidant responsable.

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

Dose pédiatrique habituelle

Pour entreprendre la sédation, une dose de départ intraveineuse de 0,05 à 0,2 mg/kg administrée pendant au moins 2 à 3 minutes peut servir à établir l'effet clinique désiré. **Des doses de départ intraveineuses ne doivent pas être utilisées chez les nouveau-nés.** (Midazolam injectable USP)

ne doit pas être administré en tant que dose intraveineuse rapide à des nouveau-nés prématurés et à terme. Voir **Posologie chez les nouveau-nés** ci-après). Cette dose de départ peut être suivie d'une perfusion intraveineuse continue pour conserver l'effet. Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, des perfusions intraveineuses continues de Midazolam injectable USP doivent commencer par un débit de 0,001 à 0,002 mg/kg/min (1 à 2 mcg/kg/min). Le débit de perfusion peut être augmenté ou diminué au besoin, ou des doses intraveineuses additionnelles de Midazolam injectable USP peuvent être administrées pour augmenter ou conserver l'effet désiré. Une évaluation fréquente au moyen d'échelles de douleur et de sédation standards est recommandée. L'élimination du médicament peut être retardée chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine ou d'autres inhibiteurs de l'enzyme P-450 IIIa (voir **PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses**), chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique, d'une dysfonction rénale ou d'un faible débit cardiaque (surtout ceux qui ont besoin d'un soutien inotropique) et chez les nouveau-nés. Une hypotension peut être observée chez les patients gravement malades, surtout ceux qui ont reçu des opioïdes et/ou si Midazolam injectable USP est administré rapidement.

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

La dose de Midazolam injectable USP doit être réduite chez les patients qui ont reçu une prémédication opioïde ou d'autres agents sédatifs dont le midazolam.

Posologie chez les nouveau-nés

Selon des paramètres pharmacocinétiques et l'expérience clinique rapportée, chez les nouveau-nés prématurés et à terme, des perfusions intraveineuses continues de Midazolam injectable USP doivent commencer par un débit de 0,0005 à 0,001 mg/kg/min (0,5 à 1 mcg/kg/min). Il ne faut pas administrer des doses de départ intraveineuses 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 ceux qui reçoivent du fentanyl et/ou lorsque le midazolam est administré rapidement. En raison du risque d'apnée, il faut faire preuve d'extrême prudence si la sédation est administrée en combinaison avec une anesthésie régionale à des patients prématurés récents ou à des patients qui étaient prématurés.

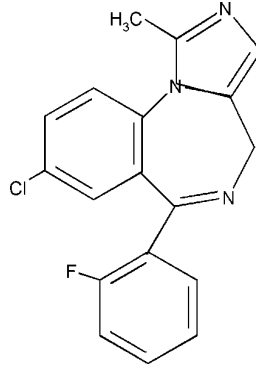
RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : midazolam

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

COMPOSITION

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15° et 25°C. Craint la lumière et le gel.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité.

PRÉSENTATION

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

PHARMACOLOGIE

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

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

Les effets pharmacologiques du midazolam sur le SNC peuvent être inversés avec du flumazénil (Ro 15-1788), un antagoniste spécifique des benzodiazépines.

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

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, dans plusieurs paramètres cardiovasculaires, à savoir qu'il diminue la tension artérielle moyenne et la résistance vasculaire systémique, et qu'il augmente le rythme cardiaque et le débit cardiaque.

Des rats à qui l'on a administré 2,5 mg/kg de midazolam ¹⁴C intraveineux ont excrété en 24 heures 81 % de la radioactivité dans les fèces et 10 % dans l'urine. Au 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 en tant que glucuronide ou conjugués sulfates.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀ du chlorhydrate de midazolam

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

^aDose la plus élevée administrée

Signes et symptômes

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

Toxicologie à long terme

1. Administration IM sur deux semaines à des rats :

Le midazolam sous forme de base (5,0 mg/mL) a été administré par voie intramusculaire une fois par jour pendant deux semaines à des rats (12/sexe/groupe) à des doses de 0 (solution physiologique salée témoin), de 0 (excipient témoin) et de 0,5, 1,6 ou 5,0 mg/kg.

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

2. Administration IV sur cinq semaines à des rats :

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

3. Administration IM sur deux semaines à des chiens :

Le midazolam sous forme de base (5,0 mg/mL) a été administré par voie intramusculaire une fois par jour pendant deux semaines à des chiens (trois/sexe/groupe) à des doses de 0 (solution physiologique salée témoin), de 0 (excipient témoin) et de 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg.

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

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

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

4. Administration IV/IM sur cinq semaines à des chiens :

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

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

5. Administration IV sur deux semaines à des lapins :

Dans une étude de toxicité sur deux semaines, une solution physiologique salée de maléate de midazolam (0,5 %) ou une formulation injectable de diazépam (0,5 %) a été administrée par voie intraveineuse dans les veines marginales de l'oreille des lapins (quatre/groupe), à des doses de 1,5 ou 5,0 mg/kg/jour. Un cinquième groupe a reçu une solution 0,25 % de maléate de midazolam, 1,5 mg/kg/jour.

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

Les injections de diazépam ont dû être interrompues après sept jours en raison de l'état

nécrotique des oreilles. Les autres paramètres d'irritation, soit l'enflure, l'érythème et l'hémorragie, étaient marqués après l'injection de diazépam et modérés après le midazolam.

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

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

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

6. Étude orale d'un an chez les chiens :

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

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

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

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

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

pendant la période de rétablissement.

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

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

L'évaluation microscopique du foie a révélé les pathologies suivantes : hypertrophie cellulaire parenchymateuse, taches cytoplasmiques altérées, granules jaunâtre-brunâtre dans les cellules parenchymateuses et verticilles de matériel éosinophile. Ces changements sont revenus à la normale chez le $\frac{3}{4}$ des chiens à la fin de la période de rétablissement de 14 semaines.

Pouvoir mutagène

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

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

Pouvoir cancérogène

1. Administration orale de vingt-quatre mois à des souris :

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

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

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

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

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

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

2. Administration orale de vingt-quatre mois à des rats :

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

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

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

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

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

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

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

Reproduction et tératologie

1. Fertilité et performance de reproduction générale :

Dans une étude sur la reproduction, on a administré à des rats une injection de maléate de midazolam à des doses de 1,0, 4,0 ou 16,0 mg/kg/jour par intubation orale. La dose la plus élevée a induit d'importants effets pharmacologiques, notamment la sédation et l'ataxie, qui ont duré jusqu'à 2 heures. Vingt-quatre rats mâles ont été traités pendant 62 jours avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement, et 24 rattes ont été traitées 14 jours avant l'accouplement et jusqu'au jour 13 de la gestation (groupe A) ou au jour 21 de la lactation (groupe B). Les rats du groupe témoin ont reçu une intubation quotidienne de l'excipient. Environ un tiers des rats ont été sacrifiés au jour 13 de la gestation. On a permis aux autres mères de mettre bas pour des évaluations périnatales et postnatales subséquentes. Elles ont été sacrifiées au jour 21 de lactation.

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

2. Tératologie - rats IV) :

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

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

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

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

3. Tératologie - lapins (IV) :

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

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

4. Étude chez les rats en périnatalité et en postnatalité (IV) :

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

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

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

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

Risque de pharmacodépendance

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

Dépendance physique

La dépendance physique a été étudiée chez plusieurs espèces. Chez les macaques de Buffon qui ont une dépendance au phénobarbital, le midazolam, dans des doses qui pouvaient aller jusqu'à 10 mg/kg, n'a pas supprimé les symptômes d'abstinence, qui apparaissaient quand on

retirait le phénobarbital. Une dose de 20 mg/kg de midazolam a supprimé certains des signes mineurs (appréhension, hyperirritabilité, piloérection), mais l'effet était probablement lié à une sédation générale.

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

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

L'administration intraveineuse de l'antagoniste des benzodiazépines flumazénil (Ro 151788) n'a pas précipité des symptômes de sevrage chez les macaques qui recevaient un traitement chronique au midazolam.

Auto-administration

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

Distinction entre les médicaments

Chez des rats entraînés pour distinguer la solution physiologique salée du diazépam, le midazolam, comme d'autres benzodiazépines, a induit une réponse dépendante de la dose et appropriée pour le diazépam.

Études sur l'irritation

I. Irritation veineuse - lapins :

Le midazolam sous forme de base (2,0 et 5,0 mg/mL) administré par voie intraveineuse dans les veines de l'oreille des lapins à une dose unique de 0,7 mg/kg a induit une irritation minimale des oreilles.

II. Irritation musculaire - lapins :

Le potentiel d'irritation intramusculaire du midazolam sous forme de base (5,0 mg/mL) et de son excipient a été testé chez des lapins à des volumes de 1,0 et 0,1 mL. L'administration d'une dose unique de 1,0 mL de midazolam a induit une hémorragie et une nécrose modérées, tandis que l'excipient a induit une hémorragie légère et une nécrose minime. À 0,1 mL, le midazolam a induit une très légère hémorragie et une nécrose bien définie; l'excipient a aussi induit une très légère hémorragie, mais sans nécrose. L'étude a indiqué que le midazolam peut causer une légère irritation musculaire à la suite d'une administration intramusculaire.

III. Tests d'hémolyse - chiens :

Le midazolam sous forme de base administré par voie intraveineuse (1,0 mg/mL) à des chiens n'a pas induit d'hémolyse après une dose de 0,7 mg/kg (0,7 mL/kg) administrée sur une période d'environ 30 secondes.

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

Aucune hémolyse n'a été observée chez les animaux traités avec de la solution physiologique salée à un volume de 0,7 ou 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*. Editiones 'Roche', Basel/Switzerland 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.

- Anaesthesiology 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 (suppl92):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 midazolam in 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. *Anaesthesiology* 1983;59:390-4.
37. Westphal LM, et al. Use of midazolam infusion for sedation following cardiac surgery. *Anaesthesiology* 1987;67:257-62.
38. White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction - thiopental, ketamine and midazolam. *Anaesthesiology* 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. Sandoz Canada Inc., Midazolam Injection Product Monograph, 8 March, 2017. Numéro de Contrôle: 200642

Pediatric References

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. *Anaesthesist* 1989;38:658-63.
45. Lloyd-Thomas AR, Booker PD. Infusion of midazolam in paediatric patients after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 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 paediatric patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anesth* 1988;61:302-7.
48. Payne K, et al. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric 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 Pharmacol Ther* 1991;49:160.

Date de révision: 9 Avril 2020