

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml, solution injectable
IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml, solution injectable
IPNODIS 50mg/10ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml, solution injectable

Midazolam..... 5 mg
pour 1 ml.

IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml, solution injectable

Midazolam..... 25 mg
pour 5 ml.

IPNODIS MEDIS 50 mg/10ml, solution injectable

Midazolam..... 50 mg
pour 10 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

IPNODIS MEDIS est un hypnotique et un sédatif à action rapide dont les indications sont :

1/ Chez l'adulte

* Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.

* Anesthésie

- Prémédication avant l'induction de l'anesthésie,

- Induction de l'anesthésie,

- Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques.

* Sédation en unités de soins intensifs.

2/ Chez l'enfant

* Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.

* Anesthésie : Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.

* Sédation en unités de soins intensifs.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.

Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).

Posologies standard

Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, ou l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, et en pédiatrie, la posologie doit être déterminée avec prudence et les facteurs de risque individuels doivent être pris en compte systématiquement. Les posologies standard sont fournies dans le tableau ci-dessous à titre indicatif. Pour plus de détails référez-vous au texte après le tableau.

INDICATION	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Enfants
SEDATION VIGILE	I.V. Dose initiale : 2-2,5 mg Dose de titration : 1 mg Dose totale : 3,5-7,5 mg	I.V. Dose initiale : 0,5-1 mg Dose de titration : 0,5-1 mg Dose totale : < 3,5 mg	I.V. : de 6 mois à 5 ans Dose initiale : 0,05-0,1 mg Dose totale : < 6 mg I.V. : de 6 à 12 ans Dose initiale : 0,025-0,05 mg Dose totale : < 10 mg Voie rectale : > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M. : de 1 à 15 ans 0,05-0,15 mg/kg

ANESTHESIE PREMEDICATION	I.M. 0,07-0,1 mg/kg	I.M. 0,025-0,05 mg/kg	Voie rectale : > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M. : de 1 à 15 ans 0,08-0,2 mg/kg
ANESTHESIE INDUCTION	I.V. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sans prémédication)	I.V. 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 sans prémédication)	
ANESTHESIE AGENT SEDATIF EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES AGENTS ANESTHESIQUES/ANALGESIQUES	I.V. Doses intermittentes de 0,03-0,1 mg/kg ou perfusion continue de 0,03-0,1 mg/kg/h	I.V. Doses inférieures à celles recommandées pour l'adulte < 60 ans	
SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS	I.V. Dose de charge : 0,03-0,3 mg/kg par fractions de 1-2,5 mg Dose d'entretien : 0,03-0,2 mg/kg/h		I.V. : nouveaux-nés < 32 semaines d'âge de gestation 0,03 mg/kg/h I.V. : nouveaux-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois 0,06 mg/kg/h I.V. : > 6 mois Dose de charge : 0,05-0,2 mg/kg Dose d'entretien : 0,06-0,12 mg/kg/h

Posologie en sédation vigile

Pour la sédation vigile avant une procédure à visée diagnostique ou thérapeutique, le midazolam est administré par voie I.V. La posologie doit être déterminée individuellement, administrée par la méthode de titration et en aucun cas par injection rapide ou en bolus unique.

L'obtention de la sédation peut varier de façon individuelle et dépend de l'état physique du patient et des modalités précises d'administration (vitesse d'administration, dose administrée). Si cela s'avère nécessaire, d'autres doses fractionnées peuvent être administrées en fonction des besoins individuels. L'effet

commence environ 2 minutes après l'injection. L'effet maximal est obtenu dans les 5 à 10 minutes environ.

Adultes

L'injection I.V. doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes.

- Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg administrée en 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 1 mg peuvent être données, si nécessaire. En moyenne, les doses utilisées sont comprises entre 3,5 et 7,5 mg. En général une dose totale supérieure à 5 mg n'est pas nécessaire.
- Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose initiale devra être réduite à 0,5 - 1 mg et administrée 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 0,5 mg à 1 mg peuvent être administrées, si nécessaire. L'effet maximal pouvant être atteint moins rapidement chez ces patients, les doses complémentaires de midazolam devront être titrées très lentement et prudemment. En général, une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est pas nécessaire.

Enfants

Administration I.V. : le midazolam doit être administré lentement selon la méthode de titration jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché. La dose initiale de midazolam doit être administrée en 2 à 3 minutes. Il faut ensuite attendre entre 2 et 5 minutes pour pouvoir pleinement évaluer l'effet sédatif avant de commencer la procédure prévue ou de répéter la dose. Si un niveau de sédation plus important est nécessaire, continuer d'utiliser la méthode de titration avec augmentation croissante de la dose par petits paliers jusqu'à l'obtention du niveau de sédation recherché. Chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 5 ans, des doses sensiblement plus élevées (mg/kg) que chez les enfants plus âgés et chez les adolescents peuvent être nécessaires.

- Enfants de moins de 6 mois : ces enfants sont particulièrement sensibles aux obstructions des voies aériennes et à l'hypoventilation. Pour cette raison, l'utilisation dans la sédation vigile chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée.
- Enfants de 6 mois à 5 ans : dose initiale de 0,05 à 0,1 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être nécessaire pour obtenir l'effet recherché, mais la dose totale ne doit pas dépasser 6 mg. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.
- Enfants de 6 à 12 ans : dose initiale de 0,025 à 0,05 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,4 mg/kg avec un maximum de 10 mg peut être nécessaire. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.
- Enfants entre 12 et 16 ans : la posologie de l'adulte doit être appliquée.

Administration rectale : la dose totale de midazolam utilisée habituellement est comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg. L'administration rectale de la solution en ampoule se fait par l'intermédiaire d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml. La dose totale doit être administrée en une fois, l'administration répétée par voie rectale devant être évitée. L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 mois n'est pas recommandée, les données disponibles dans cette population étant limitées.

Administration I.M. : la dose utilisée est comprise entre 0,05 et 0,15 mg/kg. Une dose totale supérieure à 10 mg n'est habituellement pas nécessaire. Cette voie ne doit être utilisée qu'exceptionnellement. Il est préférable d'utiliser la voie rectale, car l'injection I.M. est douloureuse.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam de concentration supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations plus élevées doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Posologie en anesthésie

Prémédication

La prémédication avec le midazolam administré peu de temps avant une procédure anesthésique permet d'obtenir une sédation (induction de l'endormissement ou somnolence et diminution de l'appréhension) et une diminution de la mémorisation préopératoire. Le midazolam peut également être administré en association avec des anti- cholinergiques. Dans cette indication, le midazolam doit être administré par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire profonde dans une masse musculaire importante 20 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie, ou de préférence par voie rectale chez les enfants (voir ci-dessous). Après administration de la prémédication, une surveillance étroite et continue du patient est obligatoire, car la sensibilité interindividuelle est variable et des symptômes de surdosage peuvent survenir.

Adultes

Pour obtenir une sédation préopératoire et une diminution de la mémorisation préopératoire, la dose recommandée pour les adultes âgés de moins de 60 ans, ASA I - II, est de 1 – 2 mg I.V. à renouveler si besoin ou de 0,07 à 0,1 mg/kg en injection I.M.

La dose doit être réduite et adaptée individuellement lorsque le midazolam est administré chez des adultes âgés de plus de 60 ans, des adultes en mauvais état général ou des adultes atteints de maladie chronique.

La dose initiale I.V. recommandée est de 0,5 mg et doit être complétée par titration lente si besoin.

Par voie I.M., une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg est recommandée. La dose de midazolam doit être réduite en cas d'administration concomitante avec un narcotique. La dose usuelle moyenne est de 2 à 3 mg.

Enfants

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois :

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée car les données disponibles dans cette population sont limitées.

Enfants de plus de 6 mois :

Administration par voie rectale : la dose totale de midazolam, est habituellement comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg, elle doit être administrée 15 à 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'administration rectale de solution en ampoule est effectuée à l'aide d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

Administration par voie I.M. : l'administration par voie I.M. étant douloureuse, cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. On doit lui préférer l'administration par voie rectale. Cependant, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose comprise entre 0,08 et 0,2 mg/kg de midazolam administrée en I.M. ont été démontrées. Chez les enfants entre 1 et 15 ans, des doses proportionnellement plus élevées en fonction du poids corporel que chez l'adulte sont nécessaires.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont les concentrations sont supérieures à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Induction

Adultes

Quand le midazolam est utilisé en induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, la réponse individuelle est variable. La dose doit donc être administrée par la méthode de titration en tenant compte de l'âge et de l'état clinique du patient. Lorsque le midazolam est administré avant ou en association avec d'autres agents I.V. ou par inhalation en induction de l'anesthésie, la dose initiale de chaque agent doit être significativement réduite, parfois jusqu'à 25% de moins que la dose initiale usuelle de chaque agent. La méthode de titration permet d'atteindre le niveau d'anesthésie recherché. La dose d'induction de midazolam par voie I.V. doit être administrée lentement par doses fractionnées. Chaque fraction doit être inférieure à 5 mg et injectée en 20 à 30 secondes en laissant 2 minutes entre chaque palier successif.

· Chez l'adulte prémédiqué âgé de moins de 60 ans, une dose I.V. de 0,15 à 0,2 mg/kg est normalement suffisante. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans non prémédiqué, la dose peut être supérieure (0,3 à 0,35 mg/kg I.V.). Pour compléter l'induction si nécessaire, des fractions d'environ 25% de la dose initiale utilisée pourront être administrées. L'induction peut aussi être complétée par des agents anesthésiques par inhalation. Dans des cas résistants, une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être utilisée pour obtenir l'induction, mais de telles doses peuvent entraîner un retard de réveil.

· Chez l'adulte prémédiqué âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose doit être significativement réduite, par exemple à 0,05 – 0,15 mg/kg, administré en I.V en 20

– 30 secondes permettant un effet au bout de deux minutes. L'adulte âgé de plus de 60 ans non prémédiqué nécessite habituellement une dose supérieure de midazolam pour l'induction ; une dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilitant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques

Adultes

Le midazolam peut être donné comme agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques en l'administrant soit par petites doses I.V. intermittentes (comprises entre 0,03 et 0,1 mg/kg) soit en perfusion continue (entre 0,03 et 0,1 mg/kg/h) généralement en association avec des analgésiques. La dose et les intervalles entre les doses varient en fonction de la réponse individuelle du patient.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, des doses d'entretien plus faibles peuvent être nécessaires.

Sédation en unité de soins intensifs

Le niveau de sédation recherché est atteint par la méthode de titration (doses fractionnées de midazolam), suivie soit par une perfusion continue soit par des injections intermittentes en bolus, en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés (voir rubrique 4.5).

Adultes

La dose de charge I.V. de 0,03 à 0,3 mg/kg doit être administrée lentement par fractions. Chaque fraction de 1 à 2,5 mg doit être injectée en 20 à 30 secondes en attendant 2 minutes entre deux injections successives. Chez les patients en hypovolémie, ou en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose de charge devra être réduite ou supprimée.

Lorsque le midazolam est associé à des analgésiques puissants, ces derniers doivent être administrés en premier de façon à ce que l'effet sédatif du midazolam puisse être contrôlé par titration par rapport à la sédation provoquée par les analgésiques.

Dose d'entretien I.V. : les doses peuvent être comprises entre 0,03 et 0,2 mg/kg/h. Chez les patients en hypovolémie, en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose d'entretien devra être réduite. Le niveau de sédation devra être réévalué régulièrement. Lors d'une sédation prolongée, un phénomène d'échappement thérapeutique peut se développer et une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois

Le midazolam doit être administré en perfusion I.V. continue, en commençant par 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min.) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation < 32 semaines ou 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min.) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation > 32 semaines et chez les enfants jusqu'à 6 mois.

Une dose de charge intraveineuse n'est pas recommandée chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants jusqu'à 6 mois ; en conséquence la vitesse de perfusion continue peut être plus rapide pendant les premières heures afin d'atteindre les taux plasmatiques thérapeutiques. Cette vitesse de perfusion doit être prudemment et fréquemment réévaluée, en particulier après les premières 24 heures, de manière à administrer la plus petite dose efficace et à réduire le risque d'accumulation du produit.

Il est nécessaire de surveiller étroitement la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène.

Enfants de plus de 6 mois

Chez les enfants intubés ou ventilés, une dose de charge de 0,05 à 0,2 mg/kg en I.V. doit être administrée lentement en au moins 2 à 3 minutes afin d'obtenir l'effet clinique recherché. Le midazolam ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide. La dose de charge est suivie d'une perfusion continue de 0,06 à 0,12 mg/kg/h (1 à 2 µg/kg/min). La vitesse de perfusion peut être augmentée ou diminuée (généralement de 25% de la vitesse initiale ou en cours) si nécessaire, ou des doses supplémentaires de midazolam I.V. peuvent être administrées pour augmenter ou entretenir l'effet recherché.

Lorsque l'on instaure une perfusion avec le midazolam chez des patients dont l'équilibre hémodynamique est instable, la dose de charge habituelle doit être administrée selon la méthode de

titration avec des doses fractionnées faibles et le patient doit être surveillé à la recherche d'une instabilité hémodynamique, par exemple une hypotension. Ces patients sont particulièrement sensibles aux effets déprimeurs respiratoires du midazolam et nécessitent une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène.

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont la concentration est supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez des patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 10 ml/min), la pharmacocinétique de la fraction non liée du midazolam, après administration d'une dose I.V. unique, est similaire à celle observée chez des volontaires sains. Cependant, après une perfusion prolongée chez des patients en unité de soins intensifs, la durée moyenne de l'effet sédatif a été considérablement prolongée chez les insuffisants rénaux, très vraisemblablement en raison d'une accumulation d' α -hydroxymidazolam glucuronide.

Il n'existe aucune donnée spécifique chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) recevant du midazolam pour l'induction de l'anesthésie.

Insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique réduit la clairance du midazolam I.V., et par conséquent augmente la demi-vie terminale. L'effet clinique peut donc être plus important et plus prolongé. La dose requise de midazolam peut être réduite, et une surveillance adaptée des signes vitaux doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

Enfants

Voir ci-dessus et rubrique 4.4.

4.3. Contre-indications

- Utilisation de ce produit chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à tout autre composant du produit.
- Utilisation de ce produit pour la sédation vigile de patients avec une insuffisance respiratoire sévère ou une dépression respiratoire aiguë.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le midazolam doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions cardio-respiratoires, et par des personnes formées spécifiquement à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus et ayant l'expérience de la réanimation cardio-respiratoire. Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsque l'injection est trop rapide ou lorsqu'une dose élevée est administrée (voir rubrique 4.8).

Une attention particulière est nécessaire dans l'indication sédation vigile chez les patients présentant une altération de la fonction respiratoire.

Les enfants de moins de 6 mois sont particulièrement sensibles à l'obstruction des voies aériennes et à l'hypoventilation, par conséquent la titration qui consiste à fractionner la dose par paliers jusqu'à l'obtention de l'effet clinique, et la surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles.

Lorsque le midazolam est utilisé en prémédication, une surveillance appropriée du patient après administration est obligatoire, du fait de la variabilité interindividuelle et de la survenue possible de symptômes de surdosage.

Une prudence particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à des patients à haut risque :

- Adultes âgés de plus de 60 ans,
- Patients atteints de maladie chronique ou en mauvais état général, par exemple :

o Patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique,

o Patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque,

o Enfants, particulièrement ceux ayant une instabilité cardio-vasculaire.

Ces patients à haut risque nécessitent des posologies plus faibles (voir rubrique 4.2) et doivent être sous surveillance continue afin de détecter les premiers signes d'altération des fonctions vitales.

Comme avec tout médicament dépresseur du SNC et/ou ayant des propriétés myorelaxantes, une attention particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à un patient atteint de myasthénie grave.

Tolérance

Des échappements thérapeutiques ont été rapportés lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs.

Dépendance

Lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs, la survenue d'une dépendance physique au midazolam est à envisager.

Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Ce risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et/ou de toxicomanie (voir rubrique 4.8).

Syndrome de sevrage

Au cours d'un traitement prolongé avec le midazolam en unité de soins intensifs, une dépendance physique peut se développer. Par conséquent, un arrêt brutal du traitement pourra s'accompagner de symptômes de sevrage. Les symptômes suivants peuvent survenir : céphalées, myalgies, anxiété, tension, agitation, confusion, irritabilité, insomnie de rebond, changements d'humeur, hallucinations et convulsions. Le risque des symptômes de sevrage étant augmenté après arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement les doses.

Amnésie

Le midazolam entraîne une amnésie antérograde (cet effet est fréquemment souhaitable dans certaines situations telles que les chirurgies ou les procédures à visée diagnostique), sa durée est directement liée à la dose administrée. Une amnésie prolongée peut présenter des problèmes chez les patients ambulatoires, qui sont renvoyés chez eux après l'intervention. Après l'administration du midazolam par voie parentérale, les patients peuvent sortir de l'hôpital ou de la salle de consultation uniquement s'ils sont accompagnés.

Réactions paradoxales

Les réactions paradoxales telles qu'agitation, mouvements involontaires (y compris convulsions toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, accès de colère, agressivité, excitation paroxystique et accès de violence, ont été rapportées avec le midazolam. Ces réactions peuvent apparaître avec des doses élevées et/ou lorsque l'injection est trop rapide. Ces réactions ont été plus fréquemment rapportées chez l'enfant et le sujet âgé.

Élimination retardée du midazolam

L'élimination du midazolam peut être modifiée chez les patients recevant des produits qui inhibent ou induisent le CYP3A4 *et il peut être nécessaire d'adapter la dose de midazolam en conséquence* (voir rubrique 4.5). L'élimination du midazolam peut être également prolongée chez des patients ayant une insuffisance hépatique, un débit cardiaque bas et chez les nouveau-nés (voir rubrique 5.2).

Prématurés et nouveau-nés

Du fait d'un risque augmenté d'apnée, une extrême prudence est conseillée lors de la sédation des prématurés et anciens prématurés non intubés. Une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène est nécessaire.

Une injection rapide doit être évitée chez les nouveau-nés.

Les organes des nouveau-nés fonctionnent de façon réduite et/ou immatures et sont également plus sensibles aux effets importants et/ou prolongés du midazolam sur le système respiratoire.

Des effets indésirables hémodynamiques ont été rapportés chez les enfants ayant une instabilité cardio-vasculaire ; une injection intraveineuse rapide (bolus) doit être évitée dans cette population.

Enfants de moins de 6 mois

Dans cette population, le midazolam est uniquement indiqué dans la sédation en unité de soins intensifs. Les enfants de moins de six mois sont particulièrement sensibles à une obstruction bronchique et à une

hypoventilation. Par conséquent, une titration lente jusqu'à obtention de l'effet clinique ainsi qu'une surveillance attentive de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles (voir également rubrique « Prématurés et nouveau-nés » plus haut).

Risque en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes :

L'utilisation concomitante de midazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés tels que midazolam avec les opioïdes doit être réservée aux patients pour qui aucune option thérapeutique alternative n'est possible. Si la décision est prise de prescrire Midazolam de façon concomitante avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée, et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également les recommandations générales en matière de dose à la rubrique 4.2).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) afin qu'ils soient attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Prise concomitante d'alcool / dépresseurs du SNC :

L'association du midazolam et de l'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Une telle association est susceptible d'accroître les effets cliniques du midazolam, incluant une sédation sévère ou une dépression respiratoire cliniquement significative (voir rubrique 4.5).

Antécédents d'alcool ou de toxicomanie

Comme les autres benzodiazépines, le midazolam doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Critères de sortie de l'hôpital

Les patients ayant reçu du midazolam ne doivent sortir de l'hôpital ou de la salle de consultation qu'après autorisation du médecin et s'ils sont accompagnés. Il est recommandé que les patients soient raccompagnés à leur domicile après leur sortie.

Ce médicament contient de sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Le midazolam est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP450).

Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et, par conséquent, les effets du midazolam, ce qui nécessite une adaptation de la posologie.

Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 sont plus importantes quand le midazolam est administré par voie orale comparativement à la voie I.V. car le CYP3A4 est également présent dans les voies digestives supérieures. En effet, lors d'une administration par voie orale, la clairance systémique et la disponibilité sont toutes deux modifiées tandis que lors d'une administration par voie parentérale, seule la clairance systémique est modifiée.

Après une dose unique de midazolam I.V., la conséquence d'une inhibition du CYP3A4 sur l'effet clinique maximal est mineure, tandis que la durée de l'effet peut être prolongée. Cependant, après une administration prolongée de midazolam, l'amplitude et la durée de l'effet seront augmentées en cas d'inhibition du CYP3A4.

Aucune étude n'est disponible quant à la modulation par le CYP3A4 de la pharmacocinétique du midazolam après administration par voie rectale et voie intramusculaire. Ces interactions devraient être moins prononcées lors d'une administration par voie rectale comparativement à une administration par voie orale, en raison de l'absence de passage par le tractus digestif, tandis qu'après administration intramusculaire, les effets d'une modulation du CYP3A4 ne devraient pas être substantiellement différents de ceux observés avec le midazolam par voie intraveineuse.

Il est donc recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'administration

du midazolam, en tenant compte du fait que ces effets peuvent être plus puissants et prolongés avec l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4, même administré une seule fois. Notamment, l'administration de doses élevées ou de perfusions prolongées de midazolam chez des patients recevant de puissants inhibiteurs du CYP3A4, par exemple lors de soins intensifs, peut entraîner des effets hypnotiques durables, un retard de récupération et une dépression respiratoire nécessitant donc une adaptation de

posologie.

En ce qui concerne l'induction, il faut tenir compte du fait que le processus d'induction nécessite plusieurs jours avant d'atteindre son effet maximum et met également plusieurs jours à se dissiper. Contrairement à un traitement de plusieurs jours par un inducteur, il est attendu qu'un traitement à court terme entraîne moins d'interactions significatives avec le midazolam. Cependant pour les inducteurs puissants, une induction significative ne peut pas être exclue, même dans le cas d'un traitement à court terme.

Le midazolam ne modifierait pas la pharmacocinétique des autres médicaments.

Inhibiteurs du CYP3A

Antifongiques azolés

- Le kétoconazole a augmenté de 5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie terminale. L'administration concomitante de midazolam par voie parentérale et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A, doit se faire dans une unité de soins intensifs ou dans un lieu permettant une étroite surveillance et une prise en charge médicale adéquate en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une administration fractionnée ainsi qu'une adaptation de la posologie doivent être envisagées, notamment si plusieurs doses intraveineuses de midazolam sont administrées. La même recommandation peut également s'appliquer à d'autres antifongiques azolés (voir ci-dessous), car une augmentation de l'effet sédatif du midazolam, bien que moindre, a été décrite.
- Le voriconazole a augmenté de 3 fois l'exposition au midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie d'élimination.
- Le fluconazole et l'itraconazole ont augmenté de 2 à 3 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et ont augmenté sa demi-vie terminale de respectivement 1,5 fois et 2,4 fois.
- Le posaconazole a quasiment doublé les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux.

L'exposition au midazolam administré par voie orale sera considérablement plus élevée que celles ci-dessus mentionnées, notamment avec le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole.

Les ampoules de midazolam ne sont pas indiquées pour une administration par voie orale.

Antibiotiques macrolides

- L'érythromycine a augmenté de 1,6 à 2 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté de 1,5 à 1,8 fois sa demi-vie terminale.
- La clarithromycine a augmenté de 2,5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam et a augmenté de 1,5 à 2 fois sa demi-vie terminale.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- Roxithromycine : aucune information n'est disponible concernant l'administration concomitante de la roxithromycine et du midazolam intraveineux. Le faible effet observé sur la demi-vie terminale du midazolam administré par voie orale sous forme de comprimés (augmentation de 30%) indique que l'effet de la roxithromycine sur le midazolam intraveineux devrait être mineur.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

- Saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase : l'administration concomitante du midazolam avec un inhibiteur de la protéase peut entraîner une augmentation importante de la concentration du midazolam. Après administration concomitante de lopinavir (renforcé par le ritonavir) et du midazolam, les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux ont augmenté de 5,4 fois et la demi-vie terminale a augmenté de façon similaire. En cas d'administration concomitante du midazolam et d'un

inhibiteur de la protéase, le traitement doit être administré comme décrit plus haut pour les antifongiques azolés, le kétoconazole.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- Sur la base des données concernant d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie orale devraient significativement augmenter en cas d'administration concomitante. Aucune antiprotéase ne doit donc être administrée en association avec le midazolam par voie orale.

Inhibiteurs calciques

- Diltiazem : une dose unique de diltiazem a augmenté d'environ 25% les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et de 43% sa demi-vie terminale.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- Le vérapamil / diltiazem ont augmenté de respectivement 3 fois et 4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et de respectivement 41% et 49% sa demi-vie terminale.

Médicaments divers/Préparations d'herboristerie

- L'atorvastatine a augmenté de 1,4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam comparativement au groupe contrôle.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale.

- La néfazodone a augmenté de 4,6 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et a augmenté de 1,6 fois sa demi-vie terminale.
- L'aprepitant a augmenté de façon dose-dépendante les concentrations plasmatiques du midazolam oral. Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 3,3 fois après 80 mg/jour et sa demi-vie terminale a augmenté d'environ 2 fois.

Inducteurs du CYP3A

- La rifampicine administrée à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué d'environ 60 % les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux. La demi-vie terminale a diminué d'environ 50-60 %.

Informations supplémentaires obtenues pour le midazolam par voie orale

- La rifampicine a diminué de 96 % les concentrations plasmatiques du midazolam oral chez des volontaires sains avec une disparition presque totale des effets psychomoteurs du midazolam.
- Carbamazépine / phénytoïne : Des doses répétées de carbamazépine ou de phénytoïne ont entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie orale allant jusqu'à 90 %, ainsi qu'une diminution de 60 % de la demi-vie terminale.
- Efavirenz : une augmentation de 5 fois du rapport « α -hydroxymidazolam (métabolite généré par le CYP3A4) / midazolam » confirme son effet inducteur du CYP3A4.

Préparations d'herboristerie et aliments

- Le millepertuis a diminué les concentrations plasmatiques du midazolam d'environ 20-40% et sa demi-vie terminale d'environ 15-17%. L'effet d'induction du CYP3A4 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis considéré.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

L'administration concomitante du midazolam avec d'autres sédatifs / hypnotiques et dépresseurs du SNC, dont l'alcool, peut entraîner un accroissement de la sédation et de la dépression respiratoire.

Exemples : dérivés opiacés (administrés à titre d'antalgiques, d'antitussifs ou de traitements de substitution), antipsychotiques, autres benzodiazépines administrées à titre d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, barbituriques, propofol, kétamine, étomidate ; antidépresseurs sédatifs, anciens anti-histaminiques et antihypertenseurs d'action centrale.

Opioïdes :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme le midazolam avec les opioïdes accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le Système Nerveux Central (SNC). La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'alcool peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. L'absorption d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (voir rubrique 4.4).

Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimum (CAM/MAC) des anesthésiques inhalés.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^{ème} et/ou 3^{ème} trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né.

Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de midazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de midazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par midazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

Le midazolam passe en faible quantité dans le lait maternel. Les mères qui allaitent doivent être informées de la nécessité de suspendre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent une

administration du midazolam.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La sédation, l'amnésie, l'altération de l'attention et de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Avant l'administration du midazolam, le patient doit être averti de ne pas conduire un véhicule ou d'utiliser une machine avant d'être complètement rétabli. Le médecin doit décider du moment où ces activités peuvent être reprises. Il est recommandé que le patient soit accompagné lorsqu'il retourne chez lui après qu'il ait été autorisé à quitter l'hôpital.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés (avec une fréquence non déterminée qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lors de l'administration du midazolam :

La fréquence est définie par la convention

suivante : Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angio-œdème, choc anaphylactique
Affections psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Etat confusionnel, euphorie, hallucinations Agitation*, hostilité*, accès de colère*, agressivité*, excitation* Dépendance physique et syndrome de sevrage Usage abusif
Affections du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Mouvements involontaires (incluant des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires) *, hyperactivité* Sédation (prolongée et post-opératoire), diminution de la vigilance, somnolence, céphalée, vertiges, ataxie, amnésie antérograde**. La durée de ces effets est directement liée à la dose administrée. Des convulsions ont été rapportées chez des prématurés et des nouveau-nés. Convulsions liées au syndrome de sevrage
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, bradycardie
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Hypotension, vasodilatation, thrombophlébite, thrombose
Affections respiratoires	
Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, spasme laryngé, hoquet
Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Fréquence indéterminée	Eruption cutanée, urticaire, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Fatigue, érythème et douleur au point d'injection
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Chutes, fractures***
Caractéristiques socio-environnementales	
Fréquence indéterminée	Accès de violence *

* Ces réactions paradoxales ont été plus fréquemment rapportées chez l'enfant et le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

** L'amnésie antérograde peut encore être présente à la fin de la procédure chirurgicale, et dans quelques cas, une amnésie prolongée a été rapportée (voir rubrique 4.4).

*** Le risque de chutes et de fractures augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Dépendance : L'utilisation du midazolam, même aux doses thérapeutiques, peut entraîner une dépendance physique. Après une administration I.V. prolongée, l'arrêt notamment brutal du midazolam peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage et notamment de convulsions (voir rubrique 4.4). Des cas d'usages abusifs ont été reportés.

Des événements indésirables cardiorespiratoires sévères ont été rapportés. Les incidents menaçant le pronostic vital peuvent survenir plus fréquemment chez les adultes de plus de 60 ans et chez les patients ayant une insuffisance respiratoire ou une fonction cardiaque altérée préexistante, particulièrement lorsque l'injection est réalisée trop rapidement ou lorsqu'une dose élevée est administrée (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration .

4.9. Surdosage

Symptômes

Comme toutes les autres benzodiazépines, le midazolam induit fréquemment une somnolence, une ataxie, une dysarthrie et un nystagmus. Un surdosage en midazolam engage rarement le pronostic vital si ce produit est pris seul, mais un surdosage peut provoquer une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et, dans de rares cas un coma. S'il survient, le coma est habituellement d'une durée de quelques heures, mais peut être plus long et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets déresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints d'une affection respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déresseurs du système nerveux central, dont l'alcool.

Traitement

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien selon l'état clinique du patient. Le patient peut notamment nécessiter un traitement symptomatique en raison d'effets cardiorespiratoires ou du système nerveux central.

Lorsque le midazolam a été pris par voie orale, une absorption supplémentaire devra être prévenue au moyen d'une méthode appropriée, par exemple par un traitement avec du charbon activé dans les 1 à 2 heures. En cas d'administration de charbon activé, une protection des voies aériennes est impérative chez les patients somnolents. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion mixte, mais n'est pas une mesure de routine.

Si la dépression du SNC est sévère, envisager l'administration de flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines. Ce traitement doit être uniquement administré sous étroite surveillance. La demi-vie du flumazénil est courte (environ une heure), ce qui nécessite une surveillance après la disparition de l'effet

de ce produit. Le flumazénil doit être administré avec une extrême prudence en présence de médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter le résumé des caractéristiques du produit du flumazénil pour des informations supplémentaires relatives à une utilisation correcte de ce produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HYPNOTIQUES ET SEDATIFS : dérivés des benzodiazépines, code ATC : N05CD08.

Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile peu soluble dans l'eau.

La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet à la partie active du midazolam de former avec des composés acides des sels hydrosolubles. Cela produit une solution pour injection stable et bien tolérée.

L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide. Le midazolam présente une action sédatrice et hypnotique intense.

Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante.

Après une administration par voie I.V. ou I.M. il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient plus des événements qui se sont produits lors de l'activité maximale du produit).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption après administration par voie I.M.

Après administration par voie intramusculaire, le midazolam est absorbé rapidement et complètement. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes.

La biodisponibilité absolue est de plus de 90%.

Absorption après administration par voie rectale

Après administration par voie rectale, le midazolam est absorbé rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %.

Distribution

Après administration de midazolam par voie I.V., la courbe concentration plasmatique-temps montre une ou deux phases distinctes de distribution. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,7 à 1,2 l/kg. 96%-98% du midazolam est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et quantitativement non significatif. Chez l'homme, il a été montré que le midazolam traverse lentement le placenta et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam ont été retrouvées dans le lait maternel.

Biotransformation

Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransformation. La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60%. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le métabolite principal, urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxymidazolam. Les concentrations plasmatiques de l'alpha- hydroxymidazolam représentent 12% de celles de la molécule mère. L'alpha-hydroxymidazolam est pharmacologiquement actif, mais il ne contribue que faiblement (environ 10%) à l'effet du midazolam administré par voie intraveineuse.

Élimination

Chez le volontaire sain, la demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures. La clairance plasmatique se situe entre 300 et 500 ml/min. Le midazolam est éliminé principalement par voie

rénale (60 à 80 % de la dose administrée) et est retrouvé sous forme d'alpha-hydroxymidazolam glucuroconjugué. Moins de 1% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'alpha- hydroxymidazolam est de moins d'une heure. Lorsque le midazolam est administré en perfusion intraveineuse, sa cinétique d'élimination n'est pas différente de celle qui suit une administration en bolus.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Sujets âgés

Chez l'adulte de plus de 60 ans, la demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à quatre fois. Enfants

Le taux d'absorption après administration par voie rectale chez l'enfant est similaire à celui des adultes, mais la biodisponibilité est plus faible (5-18%). La demi-vie d'élimination après administration I.V et rectale est plus courte chez les enfants âgés de 3 à 10 ans (1-1,5 heures) que chez les adultes. La différence est compatible avec une augmentation de la clairance métabolique chez les enfants.

Nouveau-nés

Chez les nouveau-nés, la demi-vie d'élimination est comprise entre 6 et 12 heures probablement en raison de l'immaturité du foie et de la réduction de la clairance plasmatique (voir rubrique 4.4).

Obèses

La demi-vie moyenne est supérieure chez le patient obèse comparée au patient non-obèse (5,9 h versus 2,3 h). Cela est dû à une augmentation d'environ 50% du volume de distribution corrigé pour un poids corporel total. La clairance plasmatique n'est pas significativement différente chez les patients obèses et non-obèses.

Patients ayant une insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination des patients cirrhotiques peut-être plus longue et la clairance plasmatique plus faible que celles observées chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Patients ayant une insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination des patients ayant une insuffisance rénale chronique est similaire à celle des volontaires sains.

Patients en unité de soins intensifs

La demi-vie d'élimination du midazolam peut être prolongée de six fois chez les patients en réanimation. Patients ayant une insuffisance cardiaque

La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive que celle des volontaires sains (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données précliniques dont la pertinence donnerait aux prescripteurs des informations complémentaires qui ne soient déjà incluses dans les autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml, solution injectable

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml, solution injectable

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

IPNODIS 50mg/10ml, solution injectable

Chlorure de sodium, acide chlorhydrique concentré, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml et IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml :

3 ans.

IPNODIS 50mg/10ml :

2ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml, solution injectable, boîte de 10, est sous forme d'ampoule en verre neutre de 1 ml

IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml, solution injectable, boîte de 5, est sous forme d'ampoule en verre neutre de 5 ml

IPNODIS 50mg/10ml, solution injectable, boîte de 6, est sous forme d'ampoule en verre transparent de 10 ml

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ET FABRICANT

Les Laboratoires MédiS.

Route de Tunis - KM 7 - BP 206 8000 Nabeul - Tunisie

Tel : +216 72 235 006 / Fax : +216 72 235 016

E-mail : contact@labomedis.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml: 9233281H

IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml: 9233283H

IPNODIS 50mg/10ml: 9233284H

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

IPNODIS MEDIS 5 mg/ml:

Date de la première autorisation : 03 septembre 2003

Date du premier renouvellement : 20 octobre 2008

Date du deuxième renouvellement : 21 mars 2014

IPNODIS MEDIS 25 mg/5ml

Date de la première autorisation : 03 septembre 2003

Date du premier renouvellement : 21 octobre 2008

Date du deuxième renouvellement : 21 mars 2014

IPNODIS 50mg/10ml :

Date de la première autorisation : 17 mai 2011

Date du premier renouvellement : 08 mars 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I /Tableau A

Médicament réservé à l'usage hospitalier.