

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Midazolam Kalceks 1 mg/ml solution injectable/pour perfusion
Midazolam Kalceks 5 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

1 ml de solution contient 1 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate).
Une ampoule de 5 ml de solution contient 5 mg de midazolam.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

1 ml de solution contient 5 mg de midazolam (sous forme de chlorhydrate).
Une ampoule de 1 ml de solution contient 5 mg de midazolam.
Une ampoule de 3 ml de solution contient 15 mg de midazolam.
Une ampoule de 10 ml de solution contient 50 mg de midazolam.

Excipient à effet notoire

Midazolam Kalceks **1 mg/ml**

Chaque ml de solution contient 3,5 mg de sodium.

Midazolam Kalceks **5 mg/ml**

Chaque ml de solution contient 3,15 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.
Solution limpide, incolore.
pH 2,9 - 3,7
Osmolalité 275 - 305 mOsmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Midazolam Kalceks est un hypnotique à action rapide dont les indications sont :

Chez l'adulte

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale
- ANESTHESIE
 - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie
 - Induction de l'anesthésie
 - Agent sédatif en association pour le maintien de l'anesthésie
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS

Chez l'enfant

- SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale
- ANESTHESIE
 - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie
- SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

POSOLOGIE 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 en toute sécurité 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 standards 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
Sédation 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. chez les patients de 6 mois à 5 ans Dose initiale : 0,05-0,1 mg/kg Dose totale : < 6 mg i.v. chez les patients de 6 à 12 ans Dose initiale : 0,025-0,05 mg/kg 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
Anesthésie prémédication	i.v. 1-2 mg à renouveler i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. Dose initiale : 0,5 mg Doses supplémentaires par titration lente si besoin 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
Anesthésie induction	i.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg sans prémédication)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg sans prémédication)	
Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgsésiques	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	
Sédation en	i.v.		i.v. chez les nouveau-

unité de soins intensifs	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	nés < 32 semaines d'âge de gestation 0,03 mg/kg/h i.v. chez les nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois 0,06 mg/kg/h i.v. chez les patients > 6 mois Dose de charge : 0,05-0,2 mg/kg Dose d'entretien : 0,06-0,12 mg/kg/h
--------------------------	--	---

POSOLOGIE EN SEDATION 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. de midazolam 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 0,5-1,0 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.

Population pédiatrique

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 ANESTHESIE

PREMEDICATION

La prémédication avec le midazolam administré peu de temps avant une procédure anesthésique permet d'obtenir une sédation (effet hypnotique ou anesthésiant et baisse de niveau de conscience) 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. Une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg administrée par voie i.m. est recommandée. La dose de midazolam doit être réduite en cas d'administration concomitante avec un narcotique. La dose usuelle est de 2 à 3 mg.

Population pédiatrique

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, administrée 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 0,3 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilisant, 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 SEDATIF EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES AGENTS ANESTHESIQUES / ANALGESIQUES

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.

SEDATION EN UNITE 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.

Population pédiatrique

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 dépressifs 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 présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), le midazolam peut être accompagné d'une sédation plus prononcée et prolongée pouvant inclure une dépression respiratoire et cardiovasculaire cliniquement pertinente.

Le midazolam doit donc être soigneusement dosé dans cette population de patients et titré jusqu'à l'effet recherché (voir la rubrique 4.4).

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 (USI), la durée moyenne de l'effet sédatif a été considérablement prolongée chez les insuffisants rénaux, très vraisemblablement en raison d'une accumulation du l'-hydroxymidazolam glucuronide (voir la rubrique 4.4 et 5.2).

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).

Population pédiatrique

Voir ci-dessus et rubrique 4.4.

Mode d'administration

Voie intraveineuse, intramusculaire et rectale.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au midazolam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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, y compris 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).

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de première intention des maladies psychotiques.

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 :
 - patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique,
 - patients atteints d'insuffisance rénale chronique,
 - patients atteints d'insuffisance hépatique (les benzodiazépines peuvent précipiter ou exacerber une encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère),
 - patients atteints d'insuffisance cardiaque,
 - 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 déprimeur 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 la durée du traitement. Ce risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme 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, diarrhée, myalgies, anxiété, tension, agitation, confusion, irritabilité, troubles du sommeil, changements d'humeur, hallucinations et convulsions. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : dépersonnalisation, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique. Le risque des symptômes de sevrage étant augmenté après arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement les doses.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut se produire aux doses thérapeutiques, le risque augmentant aux doses plus élevées (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 consultation uniquement s'ils sont accompagnés.

Réactions paradoxales

Les réactions paradoxales telles qu'impatience, agitation, irritabilité, mouvements involontaires (y compris convulsions toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, idées délirantes, colère, agressivité, anxiété, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables, 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. Si ces manifestations se produisent, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Modification de l'élimination 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).

Apnée du sommeil

Les ampoules de midazolam doivent être utilisées avec une extrême prudence chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnée du sommeil et ces patients doivent être régulièrement surveillés.

Prématurés et nouveau-nés

Du fait d'un risque augmenté d'apnée, une extrême prudence est conseillée lors de la sédation des patients 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 nouveau-nés ont des fonctions organiques réduites et/ou immatures et sont également plus sensibles aux effets respiratoires importants et/ou prolongés du midazolam.

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 exposés 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).

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, pouvant comporter une sédation sévère susceptible de provoquer un coma ou le décès ou une dépression respiratoire cliniquement significative (voir rubrique 4.5).

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Midazolam Kalceks 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 médicaments apparentés tels que Midazolam Kalceks avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire Midazolam Kalceks en même temps que des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) afin qu'ils connaissent ces symptômes (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. Les patients ne doivent pas être laissés sans surveillance après leur sortie.

Excipients

Midazolam Kalceks 1 mg/ml

En dose quotidienne jusqu'à 6,5 ml, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». En cas d'administration d'une dose quotidienne de 6,6 ml ou plus (équivalente à plus de 1 mmol de sodium), il convient de tenir compte de ce qui suit : Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par ml de solution, ce qui équivaut à 0,18 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Midazolam Kalceks 5 mg/ml

En dose quotidienne jusqu'à 7,3 ml, ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». En cas d'administration d'une dose quotidienne de 7,4 ml ou plus (équivalente à plus de 1 mmol de sodium), il convient de tenir compte de ce qui

suit : Ce médicament contient 3,15 mg de sodium par ml de solution, ce qui équivaut à 0,16 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Interactions pharmacocinétiques

Le midazolam est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4, CYP3A5).

Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A 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 l'effet d'une modulation du CYP3A4 sur 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. 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. L'effet du midazolam peut être plus faible et la durée d'action plus courte lorsqu'il est co-administré avec un inducteur du CYP3A et une dose plus élevée peut être nécessaire.

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 intraveineux, bien que moindre, a été décrite.

- Le voriconazole a augmenté de 3-4 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

- La télithromycine a augmenté de 6 fois les taux plasmatiques du midazolam oral.
- Roxithromycine : Bien qu'aucune information ne soit 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.

Anesthésiques intraveineux

- L'élimination du midazolam intraveineux a également été modifiée par le propofol intraveineux (ASC et demi-vie augmentées de 1,6 fois).

Inhibiteurs de la protéase du VIH

- Saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) : 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.
- Inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC) : le boceprevir et le telaprevir réduisent la clairance du midazolam. Cet effet a entraîné une augmentation de 3,4 fois de l'ASC du midazolam après administration i.v. et prolongé de 4 fois sa demi-vie d'élimination.

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 administrée à des patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien a augmenté d'environ 25 % les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et de 43 % sa demi-vie terminale. C'est moins que l'augmentation de 4 fois observée après administration orale du midazolam.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- Le verapamil a augmenté de 3 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et de 41 % sa demi-vie terminale.

Médicaments divers/préparations d'herboristerie

- L'atorvastatine a augmenté de 1,4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux comparativement au groupe contrôle.
- Le fentanyl intraveineux est un faible inhibiteur de l'élimination du midazolam : il a augmenté de 1,5 fois l'ASC et la demi-vie du midazolam i.v.

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.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase se sont révélés être de puissants inhibiteurs du CYP3A *in vitro* (imatinib, lapatinib) ou *in vivo* (idelalisib). Après l'administration concomitante d'idelalisib, l'exposition orale au midazolam a été augmentée en moyenne de 5,4 fois.
- Les antagonistes des récepteurs NK1 (aprépitant, netupitant, casoprepitant) ont augmenté en fonction de la dose les concentrations plasmatiques du midazolam par voie orale jusqu'à environ 2,5 à 3,5 fois et ont augmenté la demi-vie terminale d'environ 1,5 à 2 fois
- Pour un certain nombre de médicaments ou de plantes médicinales, une faible interaction avec l'élimination du midazolam a été observée avec des modifications concomitantes de son exposition (< 2 fois la variation de l'ASC) (évérolimus, cyclosporine, siméprévir, propivéline). On s'attend à ce que ces interactions faibles soient encore atténuées après l'administration i.v.

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 %.
- Le ticagrélor est un faible inducteur du CYP3A mais il n'a que de faibles effets sur les expositions au midazolam (-12 %) et au 4-hydroxy-midazolam (-23 %) administrés par voie intraveineuse.

Informations supplémentaires obtenues avec 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 : une administration répétée de carbamazépine ou de phénytoïne a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam oral allant jusqu'à 90 %, ainsi qu'une diminution de 60 % de la demi-vie terminale.
- La très forte induction du CYP3A4 observée après l'administration de mitotane ou d'enzalutamide a entraîné une diminution importante et durable des taux de midazolam chez les patients atteints de cancer. L'ASC du midazolam administré par voie orale a été réduite respectivement à 5 % et 14 % des valeurs normales.
- Le clobazam et l'éfavirenz sont de faibles inducteurs du métabolisme du midazolam et ils réduisent d'environ 30 % l'ASC de la molécule mère. Cela entraîne une augmentation de 4-5 fois du rapport métabolite actif (1'-hydroxymidazolam) sur la molécule mère, mais la pertinence clinique de cette augmentation n'est pas connue.
- Le vemurafenib module les isoenzymes CYP et inhibe légèrement le CYP3A4 : l'administration répétée a entraîné une diminution moyenne de 39 % de l'exposition au midazolam oral (jusqu'à 80 % chez certaines personnes).

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.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

- La quercétine (également présente dans le Gingko biloba) et le Panax ginseng ont tous les deux de faibles effets inducteurs enzymatiques et entraînent une réduction de l'ordre de 20-30 % de l'exposition au midazolam après son administration orale.

Déplacement aigu des protéines

- Acide valproïque : une augmentation de la concentration du midazolam libre du fait du déplacement des sites de liaison des protéines plasmatiques par l'acide valproïque ne peut être exclue même si la pertinence clinique d'une telle interaction n'est pas connue.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

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

Ceux-ci incluent les 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, anti-histaminiques H1 et antihypertenseurs d'action centrale.

Opioides

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que Midazolam Kalceks avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet déprimeur cumulatif sur le système nerveux central. La dose 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 des anesthésiques inhalés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur le midazolam sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité d'emploi chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet tératogène, mais, comme avec les autres benzodiazépines, un effet fœtotoxique a été observé. Il n'y a pas de données disponibles sur des grossesses exposées au cours des deux premiers trimestres.

Une majoration du risque de malformation congénitale associée à l'utilisation de benzodiazépines au cours du premier trimestre de la grossesse a été suggérée.

Il a été rapporté que l'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse, au cours du travail ou lors de l'induction d'une anesthésie pour césarienne, peut produire des effets indésirables pour la mère ou le fœtus (risque d'inhalation pour la mère, irrégularité du rythme cardiaque fœtal, hypotonie, faible succion, hypothermie et détresse respiratoire du nouveau-né).

De plus, les enfants nés de mères ayant reçu un traitement au long cours par des benzodiazépines en fin de grossesse peuvent présenter une dépendance physique et des symptômes de sevrage dans la période post-natale.

En conséquence, le midazolam peut être utilisé au cours de la grossesse en cas de nécessité absolue, mais il est préférable d'éviter de l'utiliser pour les césariennes.

En cas d'administration du midazolam, pour des raisons chirurgicales, en fin de grossesse, le risque pour le nouveau-né doit être pris en considération.

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.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

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

Le midazolam a une influence importante 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 de 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.

En cas de durée de sommeil insuffisante ou de consommation d'alcool, la probabilité d'altération de la vigilance peut être augmentée (voir la rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Les catégories de fréquences selon la convention MedDRA sont les suivantes :

Très fréquent : $\geq 1/10$;

Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$;

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 estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration du midazolam :

<i>Affections du système immunitaire</i>	
fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angio-œdème, choc anaphylactique
<i>Affections psychiatriques</i>	
fréquence indéterminée	Etat confusionnel, désorientation, troubles émotionnels et de l'humeur, modifications de la libido Réactions paradoxales* telles qu'impatience, agitation, irritabilité, nervosité, hostilité, colère, agressivité, anxiété, cauchemars, rêves anormaux, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables, excitation paroxystique Dépendance physique au médicament et syndrome de sevrage Abus
<i>Affections du système nerveux</i>	
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, étourdissements, 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 L'arrêt du médicament peut s'accompagner de convulsions
<i>Affections cardiaques</i>	
fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, bradycardie, Syndrome de Kounis***

<i>Affections vasculaires</i>	
fréquence indéterminée	Hypotension, vasodilatation, thrombophlébite, thrombose
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, spasme laryngé, hoquet
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
fréquence indéterminée	Eruption cutanée, urticaire, prurit
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
fréquence indéterminée	Fatigue, érythème et douleur au point d'injection
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
fréquence indéterminée	Chute, fracture****
<i>Caractéristiques socio-environnementales</i>	
fréquence indéterminée	Agressions*

* De telles réactions paradoxales ont été rapportées particulièrement chez les enfants et les sujets âgés (voir la rubrique 4.4).

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

*** En particulier après administration parentérale.

**** Des chutes et des fractures ont été signalées chez des utilisateurs de benzodiazépines. Le risque de chutes et de fractures augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale : il existe une plus grande probabilité de réactions indésirables au médicament chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir la rubrique 4.2).

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'abus ont été rapportés.

Des événements indésirables cardio-respiratoires sévères sont survenus. Les incidents menaçant le pronostic vital sont plus fréquents chez les adultes de plus de 60 ans et chez les personnes ayant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

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 cardio-respiratoire 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 déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints d'une affection respiratoire. Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déprimeurs 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 cardio-respiratoires ou centraux.

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 épiléptogène (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 sédatifs, 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 produisant une solution pour injection stable et bien tolérée.

Mécanisme d'action

Les actions centrales des benzodiazépines sont médiées par une augmentation de la neurotransmission GABAergique au niveau des synapses inhibitrices. En présence de benzodiazépines, l'affinité du récepteur GABA pour le neurotransmetteur est renforcée par modulation allostérique positive entraînant une augmentation de l'action du GABA libéré sur le flux transmembranaire postsynaptique des ions chlore.

Effets pharmacodynamiques

Associé à une transformation métabolique rapide, cela explique l'apparition rapide et la courte durée des effets pharmacologiques. Le midazolam présente des effets hypnotiques et sédatifs. Il exerce également des effets anxiolytiques, anticonvulsivants et myorelaxants.

Le midazolam entraîne une altération de la fonction psychomotrice après l'administration de doses uniques et/ou répétées, mais il provoque des changements hémodynamiques minimes.

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, la plupart 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. Le midazolam n'est pas un substrat pour les transporteurs de médicaments.

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 le cytochrome P450 CYP3A4 et CYP3A5. Le métabolite principal, urinaire et plasmatique, est l'1'-hydroxymidazolam.

Les concentrations plasmatiques du 1'-hydroxymidazolam représentent 12 % de celles de la molécule mère.

L'1'-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 jeune sain, la demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures.

La clairance plasmatique du midazolam se situe entre 300 et 500 ml/min. Le midazolam est éliminé principalement par voie rénale (60-80 % de la dose injectée) sous forme de 1'-hydroxymidazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'1'-hydroxymidazolam est inférieure à 1 heure. Lorsque le midazolam est administré en perfusion intraveineuse, sa cinétique d'élimination est similaire à celle qui suit une administration en bolus. L'administration répétée du midazolam n'induit pas les enzymes du métabolisme des médicaments.

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'immaturation du foie et de la réduction de la clairance plasmatique. Les nouveau-nés avec une insuffisance hépatique et rénale liée à une asphyxie présentent un risque de concentrations sériques de midazolam exceptionnellement élevées dues à une clairance significativement réduite et variable (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 clairance plasmatique des patients cirrhotiques peut être réduite et la demi-vie d'élimination plus longue que celles observées chez les volontaires sains (voir rubrique 4.4).

Patients ayant une insuffisance rénale

La pharmacocinétique du midazolam non lié n'est pas modifiée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Le principal métabolite pharmacologiquement peu actif du midazolam, le 1'-hydroxymidazolam glucuroconjugué, qui est excrété par les reins, s'accumule chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Cette accumulation produit une sédation prolongée. Le midazolam doit donc être administré avec prudence et titré jusqu'à obtenir l'effet souhaité (voir rubrique 4.4).

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

Acide chlorhydrique concentré
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Midazolam Kalceks ne doit pas être dilué avec du dextran à 6 % glucosé.
Midazolam Kalceks ne doit pas être mélangé avec des solutions injectables alcalines.
Le midazolam précipite avec le bicarbonate de sodium.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Midazolam Kalceks **1 mg/ml** : 4 ans
Midazolam Kalceks **5 mg/ml** : 5 ans

Après ouverture de l'ampoule

Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

Durée de conservation après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et pendant 3 jours à 2-8 °C avec les solutions pour perfusion suivantes : chlorure de sodium à 0,9 %, glucose à 5 % et 10 %, solution de Ringer et solution de Hartmann.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution ait été réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre incolore de type I munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) contenant 1 ml, 3 ml ou 10 ml de solution (pour 5 mg/ml) et 5 ml de solution (pour 1 mg/ml).

Présentations : 5 ou 10 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Compatibilité avec les solutions de perfusion suivantes :

- chlorure de sodium à 0,9 %
- glucose à 5 %
- glucose à 10 %
- solution de Ringer
- solution de Hartmann

Pour une perfusion intraveineuse, le contenu des ampoules de Midazolam Kalceks peut être dilué dans l'une des solutions mentionnées ci-dessus avec un ratio de 15 mg de midazolam pour 100 à 1 000 ml de solution pour perfusion.

Midazolam Kalceks, solution injectable/pour perfusion est à usage unique.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seule une solution limpide sans particules doit être utilisée.

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

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

Ampoules 1 ml: BE562080

Ampoules 3 ml: BE562097

Ampoules 5 ml: BE589626

Ampoules 10 ml: BE562106

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

Date de première autorisation :

Midazolam Kalceks 1 mg/ml solution injectable/pour perfusion 31/08/2021

Midazolam Kalceks 5 mg/ml solution injectable/pour perfusion 20/05/2020

Date de dernier renouvellement :

Midazolam Kalceks 5 mg/ml solution injectable/pour perfusion 09/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2026