

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Midazolam B. Braun 5 mg/mL solution injectable / pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient	5 mg de midazolam (sous la forme de chlorhydrate de midazolam, 5,56 mg)
Chaque ampoule de 1 mL contient	5 mg de midazolam (sous la forme de chlorhydrate de midazolam, 5,56 mg)
Chaque ampoule de 10 mL	contient 50 mg de midazolam (sous la forme de chlorhydrate de midazolam, 55,60 mg)

Excipient à effet notoire : 2,2 mg/mL de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable / pour perfusion
Solution aqueuse limpide, incolore
pH : 2,9 à 3,7

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Midazolam B. Braun est un inducteur du sommeil à courte durée d'action indiqué dans les situations suivantes :

Chez l'adulte

- **Sédation consciente** avant et pendant des procédures diagnostiques ou thérapeutiques avec ou sans anesthésie locale
- **Anesthésie générale**
 - prémédication avant l'induction de l'anesthésie générale
 - induction de l'anesthésie générale
 - en tant que composante sédatrice lors d'anesthésie combinée
- **Sédation en unité de soins intensifs**

Chez l'enfant

- **Sédation consciente** avant et pendant des procédures diagnostiques ou thérapeutiques avec ou sans anesthésie locale
- **Anesthésie générale**
 - prémédication avant l'induction de l'anesthésie générale

- **Sédation en unité de soins intensifs**

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie standard

Le midazolam est un sédatif puissant qui nécessite une augmentation progressive de la dose et une administration lente. Une augmentation progressive de la dose est fortement recommandée pour obtenir en toute sécurité le niveau de sédation souhaité en fonction des besoins cliniques, de l'état physique, de l'âge et des médicaments concomitants. Chez les adultes âgés de plus de 60 ans, les patients affaiblis ou souffrant d'une maladie chronique et les patients pédiatriques, la dose doit être déterminée avec précaution et en tenant compte des facteurs de risque associés à chaque patient.

Les posologies standard sont présentées dans le tableau ci-dessous. Des détails supplémentaires figurent dans le texte qui suit le tableau.

Tableau 1 : Posologies standard

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans / affaiblis ou atteints de maladie chronique	Enfants
Sédation consciente	<i>IV</i> Dose initiale : 2 – 2,5 mg Augmentation progressive de la dose : 1 mg Dose totale : 3,5 – 7,5 mg	<i>IV</i> Dose initiale : 0,5 – 1 mg Augmentation progressive de la dose : 0,5 – 1 mg Dose totale : < 3,5 mg	<i>IV chez les patients de 6 mois à 5 ans</i> Dose initiale : 0,05 – 0,1 mg/kg Dose totale : < 6 mg <i>IV chez les patients de 6 à 12 ans</i> Dose initiale : 0,025 – 0,05 mg/kg Dose totale : < 10 mg <i>rectale chez les patients de > 6 mois</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>IM chez les patients de 1 à 15 ans</i> 0,05 – 0,15 mg/kg
Prémédication avant anesthésie	<i>IV</i> 1 – 2 mg en doses répétées <i>IM</i> 0,07 – 0,1 mg/kg	<i>IV</i> Dose initiale : 0,5 mg Augmentation lente en fonction des besoins <i>IM</i> 0,025 – 0,05 mg/kg	<i>rectale chez les patients de > 6 mois</i> 0,3 – 0,5 mg/kg <i>IM chez les patients de 1 à 15 ans</i> 0,08 – 0,2 mg/kg
Induction de l'anesthésie	<i>IV</i> 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg sans prémédication)	<i>IV</i> 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 mg/kg sans prémédication)	
Composante sédatrice lors d'anesthésie combinée	<i>IV</i> Doses intermittentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou perfusion continue de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	<i>IV</i> Doses inférieures à celles recommandées chez les adultes < 60 ans	

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans / affaiblis ou atteints de maladie chronique	Enfants
Sédation en unité de soins intensifs (USI)	<i>IV</i> Dose de charge : 0,03 – 0,3 mg/kg par incréments de 1 à 2,5 mg Dose d'entretien : 0,03 – 0,2 mg/kg/h		<i>IV chez le nouveau-né de ≤ 32 semaines d'âge gestationnel</i> 0,03 mg/kg/h <i>IV chez le nouveau-né de > 32 semaines et le nourrisson jusqu'à 6 mois</i> 0,06 mg/kg/h <i>IV chez les patients de > 6 mois</i> Dose de charge : 0,05 – 0,2 mg/kg Dose d'entretien : 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Posologie pour la sédation consciente

Pour la sédation consciente préalable à une procédure diagnostique ou à une intervention chirurgicale, administrer le midazolam par voie intraveineuse.

La dose doit être individualisée et augmentée progressivement et ne doit pas être administrée par injection rapide ou sous forme de bolus unique.

Le délai d'apparition de la sédation est susceptible de varier individuellement en fonction de l'état physique du patient et des circonstances exactes d'administration (par exemple vitesse d'administration, dose administrée).

Si nécessaire, on peut administrer des doses supplémentaires en fonction des besoins individuels. L'activité commence à se manifester environ 2 minutes après l'injection. L'effet maximal est obtenu après environ 5 à 10 minutes.

Adultes

L'injection intraveineuse de midazolam doit être administrée lentement, à raison d'environ 1 mg par 30 secondes.

Chez les adultes de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg administrés 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses supplémentaires de 1 mg peuvent être administrées si nécessaire.

La dose totale moyenne se situe entre 3,5 et 7,5 mg. Une dose totale supérieure à 5 mg n'est généralement pas nécessaire.

Chez les adultes de plus de 60 ans et les patients affaiblis ou souffrant de maladie chronique, commencer par administrer une dose de 0,5 à 1 mg 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses supplémentaires de 0,5 à 1 mg peuvent être administrées si nécessaire. Etant donné que, chez ces patients, l'effet maximal peut être atteint moins rapidement, l'administration supplémentaire de midazolam doit être réalisée en augmentant la dose très lentement et avec prudence. Une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est généralement pas nécessaire.

Population pédiatrique

Administration intraveineuse : Le midazolam doit être administré en augmentant lentement la dose jusqu'à obtention de l'effet clinique souhaité. La dose initiale de midazolam doit être administrée en 2 à 3 minutes.

On doit ensuite encore attendre pendant une période de 2 à 5 minutes pour évaluer définitivement l'effet sédatif avant de débuter une procédure ou d'administrer une dose supplémentaire. Si une sédation plus importante est nécessaire, il faut continuer à augmenter la dose par petits incréments jusqu'à obtention du niveau de sédation approprié.

Les nourrissons et les enfants âgés de moins de 5 ans nécessitent parfois des doses nettement plus élevées (en mg/kg) que les enfants plus âgés et les adolescents.

- Patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois : Les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois sont particulièrement vulnérables à l'obstruction des voies respiratoires et à l'hypoventilation. Pour cette raison, le recours à la sédation consciente chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandé.
- Patients pédiatriques âgés de 6 mois à 5 ans : Dose initiale de 0,05 à 0,1 mg/kg. Une dose totale pouvant atteindre jusqu'à 0,6 mg/kg peut s'avérer nécessaire pour atteindre l'objectif souhaité, mais la dose totale ne doit pas dépasser 6 mg. Des doses plus élevées risquent d'être associées à une sédation prolongée et à un risque d'hypoventilation.
- Patients pédiatriques âgés de 6 à 12 ans : Dose initiale de 0,025 à 0,05 mg/kg. Une dose totale pouvant atteindre jusqu'à 0,4 mg/kg avec un maximum de 10 mg peut s'avérer nécessaire. Des doses plus élevées risquent d'être associées à une sédation prolongée et à un risque d'hypoventilation.
- Patients pédiatriques âgés de 12 à 16 ans : administrer la même dose que chez l'adulte.

Administration rectale : La dose totale de midazolam se situe généralement entre 0,3 et 0,5 mg/kg. L'administration rectale de la solution se fait à l'aide d'un applicateur en plastique que l'on fixe à l'extrémité de la seringue. Si le volume à administrer est trop faible, on peut ajouter de l'eau jusqu'à un volume total de 10 mL. La dose totale doit être administrée en une fois et l'administration rectale répétée doit être évitée. L'utilisation chez l'enfant âgé de moins de 6 mois n'est pas recommandée en raison du caractère limité des données disponibles concernant cette population.

Administration intramusculaire : Les doses utilisées varient entre 0,05 et 0,15 mg/kg. Une dose totale supérieure à 10,0 mg n'est généralement pas nécessaire. Cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. L'administration rectale doit être préférée à l'injection intramusculaire car cette voie d'administration est douloureuse.

Chez les enfants dont le poids corporel est inférieur à 15 kg, l'utilisation de solutions de midazolam à des concentrations supérieures à 1 mg/mL est déconseillée. Les plus fortes concentrations doivent être diluées à 1 mg/mL.

Posologie en prémédication avant l'induction de l'anesthésie générale

La prémédication au midazolam administrée peu de temps avant une intervention engendre une sédation (induction de somnolence ou de torpeur et soulagement de l'anxiété), un relâchement des muscles et une amnésie antérograde.

Le midazolam peut également être administré en association avec des anticholinergiques.

Pour cette indication, le midazolam doit être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire profonde, dans une masse musculaire importante, 20 à 60 minutes avant l'induction de l'anesthésie ou, de préférence, par voie rectale chez l'enfant (voir ci-dessous).

Une observation adéquate du patient après administration de la prémédication est indispensable parce que la sensibilité individuelle est variable et que des symptômes de surdosage sont susceptibles de se produire.

Adultes

Pour la sédation préopératoire et pour provoquer une amnésie des événements préopératoires, la dose recommandée chez un patient adulte présentant un état physique ASA I ou II et âgé de moins de 60 ans est de 1 à 2 mg par voie intraveineuse en doses répétées selon les besoins, ou de 0,07 à 0,1 mg/kg administrés par voie intramusculaire.

La dose doit être réduite et individualisée lorsque le midazolam est administré à des patients adultes âgés de plus de 60 ans, affaiblis ou souffrant de maladie chronique. La dose intraveineuse recommandée est de 0,5 mg ; elle doit être augmentée progressivement selon les besoins. La dose intramusculaire recommandée est de 0,025 à 0,05 mg/kg, et la dose usuelle est de 2 à 3 mg. En cas d'administration concomitante d'un anesthésique, la dose de midazolam doit être réduite.

Population pédiatrique

Nouveau-nés et nourrissons jusqu'à 6 mois

L'utilisation chez le nourrisson de moins de 6 mois n'est pas recommandée en raison du caractère limité des données disponibles.

Enfants de plus de 6 mois

Administration rectale : La dose totale de midazolam, qui se situe généralement entre 0,3 et 0,5 mg/kg, doit être administrée 15 à 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'administration rectale de la solution se fait à l'aide d'un applicateur en plastique que l'on fixe à l'extrémité de la seringue. Si le volume à administrer est trop faible, on peut ajouter de l'eau jusqu'à un volume total de 10 mL.

Administration intramusculaire : Comme l'injection intramusculaire est douloureuse, cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. L'administration rectale est préférable. Néanmoins, il a été démontré qu'un intervalle de dosage de 0,08 à 0,2 mg/kg de midazolam administré par voie intramusculaire est efficace et sans danger.

Les patients pédiatriques âgés de 1 à 15 ans nécessitent des doses proportionnellement plus élevées que les patients adultes par rapport au poids corporel.

Chez les patients pédiatriques dont le poids corporel est inférieur à 15 kg, l'utilisation de solutions de midazolam à des concentrations supérieures 1 mg/mL est déconseillée. Les plus fortes concentrations doivent être diluées à 1 mg/mL.

Induction de l'anesthésie générale

Adultes

Si le midazolam est utilisé pour l'induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres anesthésiques, la réponse individuelle est variable. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à obtention de l'effet souhaité, en tenant compte de l'âge et de l'état clinique du patient.

Lorsque le midazolam est utilisé avant ou en association avec d'autres produits en intraveineuse ou inhalables pour l'induction de l'anesthésie, la dose initiale de chaque produit doit être réduite de manière significative, parfois jusqu'à seulement 25 % de la dose usuelle initiale de chacun des agents.

Le niveau d'anesthésie souhaité est atteint par augmentation progressive de la dose. La dose d'induction de midazolam par voie intraveineuse doit être administrée lentement, par incréments. Chaque incrément, qui ne dépassera pas 5 mg, doit être injecté en 20 à 30 secondes et on attendra 2 minutes entre les incréments successifs.

- Chez les adultes prémédiqués âgés de moins de 60 ans, une dose intraveineuse de 0,15 à 0,2 mg/kg est généralement suffisante.
- Chez des adultes non prémédiqués âgés de moins de 60 ans, la dose peut être plus élevée (0,3 à 0,35 mg/kg par voie intraveineuse). Si nécessaire, on peut administrer des incréments d'environ 25 % de la dose initiale administrée au patient pour compléter l'induction. L'induction peut aussi être complétée avec des anesthésiques inhalables.
Dans les cas résistants, on peut utiliser pour l'induction une dose totale pouvant aller jusqu'à 0,6 mg/kg, mais des doses de cette importance risquent de ralentir le réveil.
- Chez les adultes prémédiqués âgés de plus de 60 ans ou les patients affaiblis ou souffrant de maladie chronique, la dose doit être significativement réduite, par exemple à une dose de 0,05 à 0,15 mg/kg administrés par voie intraveineuse en 20 à 30 secondes ; attendre 2 minutes que le produit agisse.
- Les adultes non prémédiqués âgés de plus de 60 ans nécessitent généralement davantage de midazolam pour l'induction ; une dose initiale de 0,15 à 0,3 mg/kg est recommandée. Les patients non prémédiqués atteints d'une maladie systémique sévère ou affaiblis pour toute autre raison nécessitent généralement moins de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

Composante sédatrice lors d'anesthésie combinée

Adultes

Le midazolam peut être utilisé en tant que composante sédatrice lors d'anesthésie combinée, soit en administrant de manière intermittente de faibles doses en intraveineuse (intervalle de 0,03 à 0,1 mg/kg), soit par perfusion intraveineuse continue de midazolam (intervalle de 0,03 à 0,1 mg/kg/h), généralement en association avec des analgésiques. La posologie et les intervalles entre doses successives varient selon la réaction individuelle du patient.

Chez les adultes de plus de 60 ans et les patients affaiblis ou souffrant de maladie chronique, les doses d'entretien requises seront plus faibles.

Sédation en unité de soins intensifs

Le niveau de sédation souhaité est atteint par augmentation progressive de la dose de midazolam suivie d'une perfusion continue ou de bolus intermittents, en fonction des besoins cliniques, de l'état physique, de l'âge et des médicaments concomitants (voir rubrique 4.5).

Adultes

Dose de charge en intraveineuse : Administrer lentement 0,03 à 0,3 mg/kg par incréments. Chaque incrément de 1 à 2,5 mg doit être injecté en 20 à 30 secondes et on attendra 2 minutes entre les incréments successifs. Chez les patients hypovolémiques, en vasoconstriction ou hypothermiques, la dose de charge doit être réduite ou supprimée. Lorsque le midazolam est administré en association avec des analgésiques puissants, ces derniers doivent être administrés d'abord pour que les effets sédatifs du midazolam puissent être augmentés en toute sécurité en s'ajoutant à la sédation éventuellement produite par l'analgésique.

Dose d'entretien en intraveineuse : La dose peut varier de 0,03 à 0,2 mg/kg/h. Chez les patients hypovolémiques, en vasoconstriction ou hypothermiques, la dose d'entretien doit être réduite. Le niveau de sédation doit être régulièrement évalué. Lors de sédation à long terme, une tolérance risque de se développer, auquel cas il sera éventuellement nécessaire d'augmenter la dose.

Enfants de plus de 6 mois

Chez les patients pédiatriques intubés et ventilés, une dose de charge de 0,05 à 0,2 mg/kg doit être administrée lentement par voie intraveineuse, en au moins 2 à 3 minutes, pour établir l'effet clinique souhaité. Le midazolam ne doit pas être administré sous forme de dose intraveineuse rapide.

La dose de charge est suivie d'une perfusion intraveineuse continue à raison de 0,06 à 0,12 mg/kg/h (1 à 2 microgrammes/kg/min). La vitesse de perfusion peut être augmentée ou diminuée (généralement de 25 % de la vitesse de perfusion initiale ou précédente) si nécessaire ou des doses intraveineuses supplémentaires de midazolam peuvent être administrées pour accroître ou maintenir l'effet souhaité.

Lors de l'instauration d'une perfusion de midazolam chez des patients compromis sur le plan hémodynamique, la dose de charge usuelle doit être administrée par petits incréments et le patient doit être surveillé pour déceler une éventuelle instabilité hémodynamique, par exemple de l'hypotension. Ces patients sont également vulnérables aux effets déresseurs respiratoires du midazolam et nécessitent un contrôle attentif de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène.

Nouveau-nés et enfants jusqu'à l'âge de 6 mois

Le midazolam doit être administré sous forme de perfusion intraveineuse continue, en débutant à la vitesse de 0,03 mg/kg/h (0,5 microgrammes/kg/min) chez les nouveau-nés d'un âge gestationnel ≤ 32 semaines ou de 0,06 mg/kg/h (1 microgramme/kg/min) chez les nouveau-nés d'un âge gestationnel > 32 semaines et les enfants jusqu'à l'âge de 6 mois.

Une dose de charge intraveineuse n'est pas recommandée chez les nouveau-nés prématurés, les nouveau-nés et les enfants de moins de 6 mois, mais la perfusion peut être plus rapide au cours des premières heures afin d'établir des taux plasmatiques thérapeutiques.

La vitesse de perfusion doit être attentivement et fréquemment réévaluée, en particulier après les premières 24 heures, de manière à administrer la plus faible dose efficace possible et à réduire le risque d'accumulation du médicament.

Un contrôle attentif de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène est indispensable.

Chez les nouveau-nés prématurés, les nouveau-nés et enfants dont le poids corporel est inférieur à 15 kg, l'utilisation de solutions de midazolam à des concentrations supérieures 1 mg/mL est déconseillée. Les plus fortes concentrations doivent être diluées à 1 mg/mL.

Utilisation dans les populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, le midazolam peut entraîner une sédation plus marquée et plus longue, potentiellement accompagnée d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire cliniquement pertinente. Le midazolam doit donc être administré avec prudence dans cette population de patients et la dose doit être ajustée progressivement de façon à obtenir l'effet souhaité (voir rubrique 4.4).

Patients insuffisants hépatiques

L'insuffisance hépatique réduit la clairance du midazolam administré en intraveineuse, ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie terminale. Dès lors, les effets cliniques peuvent être plus forts et plus longs. La dose nécessaire de midazolam peut être réduite et une surveillance adaptée des signes vitaux doit être mise en place (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

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

- Sédation consciente chez des patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère ou de 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 environnement totalement équipé pour la surveillance et le soutien de la fonction respiratoire et cardiovasculaire et par des personnes spécifiquement formées à l'identification et à la prise en charge des effets indésirables attendus, y compris la réanimation cardiorespiratoire.

Des événements indésirables cardiorespiratoires sévères ont été décrits. Ils se manifestaient par une dépression respiratoire, des apnées, un arrêt respiratoire et/ou un arrêt cardiaque. De tels incidents représentant une menace pour le pronostic vital risquent davantage de se produire lorsque l'injection est administrée trop rapidement ou lors d'administration de fortes doses (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de benzodiazépines comme traitement primaire des maladies psychotiques n'est pas recommandée.

Une prudence particulière est requise pour l'indication de sédation consciente chez les patients dont la fonction respiratoire est altérée.

Les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois sont particulièrement vulnérables à l'obstruction des voies respiratoires et à l'hypoventilation, par conséquent une augmentation progressive de la dose par faibles incréments jusqu'à obtention de l'effet clinique et un contrôle attentif de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont indispensables.

Lorsque le midazolam est utilisé pour la prémédication, une mise en observation adéquate du patient après administration est impérative car la sensibilité varie d'un patient à l'autre et des symptômes de surdosage pourraient survenir.

On fera preuve d'une prudence toute particulière lors de l'administration de midazolam à des patients à haut risque :

- adultes âgés de plus de 60 ans
- patients atteints de maladie chronique ou affaiblis, par exemple
 - patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique,
 - patients souffrant d'insuffisance rénale chronique,
 - patients souffrant de troubles de la fonction hépatique (les benzodiazépines pourraient précipiter ou exacerber une encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère),
 - patients souffrant de troubles de la fonction cardiaque,
 - patients pédiatriques, en particulier lorsqu'ils présentent une instabilité cardio-vasculaire.

Ces patients à haut risque nécessitent des doses plus faibles (voir rubrique 4.2) et doivent être surveillés en permanence pour tout signe précoce d'altérations des fonctions vitales.

Comme toute substance dotée de propriétés de dépression du SNC et/ou de relaxation musculaire, une prudence toute particulière est de rigueur lors de l'administration de midazolam à un patient souffrant de myasthénie gravis.

Tolérance

Une certaine perte d'efficacité a été décrite lorsque le midazolam est utilisé pour la sédation à long terme en unité de soins intensifs (USI).

Dépendance

Lorsque le midazolam est utilisé pour la sédation à long terme en USI, il convient de garder à l'esprit qu'une dépendance physique vis-à-vis du midazolam est susceptible de se développer. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de traitement ; il est également plus important chez les

patients ayant déjà eu des antécédents médicaux d'abus d'alcool et/ou de médicaments (voir rubrique 4.8).

Symptômes de privation

Lors d'un traitement prolongé au midazolam en USI, une dépendance physique peut se développer. Par conséquent, l'arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de privation. Les symptômes suivants sont susceptibles de se manifester : maux de tête, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion, irritabilité, troubles du sommeil, sautes d'humeur, hallucinations et convulsions. Dans les cas sévères, les symptômes suivants pourraient survenir : dépersonnalisation, engourdissement et fourmillements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques.

Comme le risque de symptômes de privation est plus important après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques (souvent, cet effet est particulièrement souhaitable dans des situations telles qu'avant et pendant une intervention chirurgicale ou une procédure diagnostique) dont la durée est directement proportionnelle à la dose administrée, le risque augmentant à des doses plus élevées.

Une amnésie prolongée peut poser problème chez les patients ambulatoires qui doivent quitter l'hôpital après l'intervention.

Après avoir reçu du midazolam par voie parentérale, les patients ne doivent être autorisés à quitter l'hôpital ou la salle de consultation que s'ils sont accompagnés.

Réactions paradoxales

Des réactions paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, mouvements involontaires (y compris convulsions toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, délires, colère, agressivité, anxiété, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables, excitation paroxystique et agression ont été décrites en association avec le midazolam. Ces réactions peuvent survenir avec des doses élevées et/ou lorsque l'injection est administrée rapidement. Une plus forte incidence de ce type de réactions a été décrite chez les enfants et les personnes âgées. En cas de survenue de ces réactions, l'arrêt du médicament devra être envisagé.

Apnées du sommeil

Le midazolam doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnées du sommeil et les patients devront être régulièrement surveillés.

Élimination altérée du midazolam

L'élimination du midazolam peut se trouver altérée chez les patients qui reçoivent des composés qui inhibent ou induisent le CYP3A4, et il est possible que la dose de midazolam doive être ajustée en conséquence (voir rubrique 4.5).

L'élimination du midazolam peut également se trouver ralentie chez les patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique ou un faible débit cardiaque et chez les nouveau-nés (voir rubrique 5.2).

Nourrissons prématurés et nouveau-nés

En raison du risque accru d'apnée, une extrême prudence est de rigueur lors de la sédation de nouveau-nés prématurés et d'anciens prématurés non intubés. Un contrôle attentif de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène est indispensable. Une injection rapide doit être évitée chez les nouveau-nés.

Les nouveau-nés présentent une fonction des organes réduite et/ou immature et sont également vulnérables à des effets respiratoires marqués et/ou prolongés du midazolam. Des événements hémodynamiques indésirables ont été signalés chez des patients pédiatriques présentant une instabilité cardiovasculaire ; l'administration intraveineuse rapide doit être évitée dans cette population.

Patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois

Dans cette population, le midazolam est indiqué pour la sédation en USI uniquement. Les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois sont particulièrement vulnérables à l'obstruction des voies respiratoires et l'hypoventilation ; par conséquent, la dose doit être augmentée progressivement par petits incréments jusqu'à obtenir l'effet clinique en surveillant attentivement la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène (voir également la rubrique *Nourrissons prématurés et nouveau-nés* ci-dessus).

Consommation concomitante d'alcool / de dépresseurs du SNC

L'utilisation du midazolam en concomitance avec l'alcool et/ou des dépresseurs du SNC doit être évitée. Cette utilisation concomitante pourrait amplifier les effets cliniques du midazolam, donnant lieu à une possible sédation sévère qui pourrait conduire à un coma ou au décès, ou à une dépression respiratoire cliniquement pertinente (voir rubrique 4.5).

Antécédents médicaux d'alcoolisme ou de toxicomanie

L'utilisation du midazolam, comme des autres benzodiazépines, doit être évitée chez les patients ayant des antécédents médicaux d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Critères de sortie du patient

Après avoir reçu du midazolam, les patients ne devront être autorisés à quitter l'hôpital ou la salle de consultation que lorsque le médecin en charge aura donné son accord et sous réserve qu'ils soient accompagnés. Il est recommandé qu'une personne raccompagne le patient à la maison après sa sortie.

Mises en garde spéciales/précautions concernant les excipients

Ce médicament contient 2,19 mg de sodium par ampoule de 1 mL, ce qui équivaut à 0,11 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 21,94 mg de sodium par ampoule de 10 mL, ce qui équivaut à 1,01 % 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

Le midazolam est métabolisé par les enzymes 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP3A5). Les inhibiteurs et inducteurs de CYP3A sont susceptibles, respectivement, d'augmenter et de réduire les concentrations plasmatiques, et donc les effets, du midazolam et la dose doit donc être ajustée en conséquence.

Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 sont plus marquées en cas d'administration orale du midazolam que par voie intraveineuse, en particulier du fait que le CYP3A4 est également présent dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. En effet, lors d'une administration par voie orale, la clairance et la disponibilité systémiques seront toutes deux altérées, tandis qu'en cas d'administration par voie parentérale, seule la clairance systémique est affectée. Après une dose unique de midazolam administrée par voie intraveineuse, la conséquence sur l'effet clinique maximal dû à l'inhibition du CYP3A4 sera minime alors que la durée de l'effet pourra être prolongée. Toutefois, après une administration prolongée de midazolam, tant l'ampleur que la durée de l'effet seront augmentées en présence d'inhibiteurs du CYP3A4.

Aucune étude n'est disponible à propos de la modulation du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du midazolam après une administration par voie rectale ou par voie intramusculaire. Ces interactions devraient être moins prononcées pour la voie rectale que pour la voie orale, car le tractus gastro-intestinal est évité, alors qu'après administration intramusculaire, les effets de la modulation du

CYP3A4 ne devraient pas être très différents de ceux observés lors d’une administration intraveineuse de midazolam.

Une étroite surveillance de l’effet clinique et des paramètres vitaux est donc recommandée durant l’utilisation du midazolam, et il convient de garder à l’esprit que les effets peuvent être amplifiés et prolongés après administration concomitante d’un inhibiteur du CYP3A4, y compris après une dose unique. Il faut prendre en compte le fait que l’administration de perfusions de midazolam à doses élevées ou à long terme chez des patients recevant de puissants inhibiteurs du CYP3A4 pourrait entraîner des effets hypnotiques de longue durée, un retard de récupération et une dépression respiratoire, ce qui signifie que des ajustements de la dose sont nécessaires.

S’agissant de l’induction, il faut avoir à l’esprit que le processus d’induction met plusieurs jours avant d’atteindre son effet maximal et met également plusieurs jours avant de se dissiper. Contrairement à un traitement de plusieurs jours par un inducteur, un traitement de courte durée devrait entraîner moins d’interactions médicamenteuses apparentes avec le midazolam. Cependant, avec les inducteurs puissants, un effet d’induction important ne peut être exclu, même après un traitement de courte durée.

Le midazolam n’est pas connu pour modifier la pharmacocinétique des autres médicaments.

Tableau 2 : Interactions entre le midazolam et les médicaments inhibant le CYP3A

Médicament	Interaction avec le midazolam en intraveineuse ^a
Antifongiques azolés^b	
Kétoconazole, voriconazole	Le kétoconazole et le voriconazole ont augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse d’un facteur 5 et 3-4 respectivement, tandis que la demi-vie terminale a été multipliée par 3 environ. Si le midazolam est administré par voie parentérale en concomitance avec ces puissants inhibiteurs du CYP3A, l’administration doit être effectuée dans une USI ou un environnement similaire permettant d’assurer une étroite surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une administration échelonnée et un ajustement de la posologie devront être envisagés, en particulier si plusieurs doses intraveineuses de midazolam doivent être administrées. La même recommandation pourra s’appliquer également aux autres antifongiques azolés, car une amplification des effets sédatifs du midazolam administré par voie intraveineuse, bien que de moindre ampleur, a été signalée.
Fluconazole, itraconazole	Le fluconazole et l’itraconazole ont tous deux augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse d’un facteur 2-3, avec une augmentation associée de la demi-vie terminale d’un facteur 2,4 pour l’itraconazole et 1,5 pour le fluconazole.
Posaconazole	Le posaconazole a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse d’un facteur 2 environ.
Antibiotiques du groupe des macrolides	
Erythromycine	L’érythromycine a conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse d’un facteur 1,6-2 environ, avec une augmentation associée de la demi-vie terminale du midazolam d’un facteur 1,5-1,8.
Clarithromycine	La clarithromycine a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam d’un facteur allant jusqu’à 2,5, avec une augmentation associée de la demi-vie terminale d’un facteur 1,5-2.
Télithromycine, roxithromycine	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> La télithromycine a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam oral d’un facteur 6.

	Bien qu'aucune information ne soit disponible concernant la roxithromycine associée au midazolam administré par voie intraveineuse, l'effet léger sur la demi-vie terminale du midazolam oral en comprimé, accrue de 30 %, indique que les effets de la roxithromycine sur le midazolam en intraveineuse pourraient être mineurs.
Anesthésiques en intraveineuse	
Propofol	Le propofol en intraveineuse a augmenté l'ASC et la demi-vie du midazolam en intraveineuse d'un facteur 1,6.
Inhibiteurs de protéase^c	
Saquinavir et autres inhibiteurs de protéase pour le traitement du VIH (virus de l'immunodéficience humaine)	L'administration concomitante d'inhibiteurs de protéase pourrait provoquer une forte augmentation de la concentration du midazolam. Lors de l'administration concomitante de lopinavir boosté par le ritonavir, les concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse ont augmenté d'un facteur 5,4, avec une augmentation similaire de la demi-vie terminale. En cas d'administration parentérale de midazolam en concomitance avec des inhibiteurs de protéase contre le VIH, les conseils donnés ci-dessus pour les antifongiques azolés, kétoconazole et voriconazole, devront être suivis.
Inhibiteurs de protéase pour le traitement du VHC (virus de l'hépatite C)	Le bocéprévir et le télaprévir réduisent la clairance du midazolam. Cet effet a entraîné une augmentation d'un facteur 3,4 de l'ASC du midazolam après administration intraveineuse et un allongement d'un facteur 4 de sa demi-vie d'élimination.
Inhibiteurs calciques	
Diltiazem	Une dose unique de diltiazem administrée à des patients faisant l'objet d'un pontage aorto-coronarien a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse d'environ 25 % et la demi-vie terminale a été prolongée de 43 %. Cet effet a été plus faible que l'augmentation d'un facteur 4 observée après administration orale du midazolam.
Vérapamil	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> Le vérapamil a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam oral d'un facteur 3. La demi-vie terminale du midazolam a augmenté de 41 %.
Médicaments/produits à base de plantes divers	
Atorvastatine	L'atorvastatine a entraîné une augmentation d'un facteur 1,4 des concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie intraveineuse par comparaison avec le groupe témoin.
Fentanyl	Le fentanyl en intraveineuse est un inhibiteur faible de l'élimination du midazolam : l'ASC et la demi-vie du midazolam administré par voie intraveineuse ont augmenté d'un facteur 1,5 en présence de fentanyl.
Néfazodone	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> La néfazodone a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam oral d'un facteur 4,6, avec une augmentation associée de sa demi-vie terminale d'un facteur 1,6.
Aprépitant	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> L'aprépitant, à des doses de 80 mg/jour et plus, a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam oral de façon dépendante de la dose, d'un facteur 3,3 environ, et a augmenté la demi-vie terminale d'un facteur 2 environ.

Inhibiteurs de tyrosine kinase	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> Il a été montré que les inhibiteurs de tyrosine kinase sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 <i>in vitro</i> (imatinib, lapatinib) ou <i>in vivo</i> (idélalisib). Après administration concomitante d'idélalisib, l'exposition au midazolam oral a augmenté en moyenne d'un facteur 5,4.
Antagonistes du récepteur NK1	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> Les antagonistes du récepteur NK1 (aprépitant, nétupitant, casoprépitant) ont augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam oral de façon dépendante de la dose, d'un facteur allant jusqu'à 2,5-3,5 environ, et ont augmenté la demi-vie terminale d'un facteur 1,5-2 environ.
Autres	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> Avec un certain nombre de médicaments ou de produits à base de plantes, une faible interaction avec l'élimination du midazolam a été observée, associée à des modifications concomitantes de l'exposition au médicament (modification de l'ASC d'un facteur < 2) (évérolimus, ciclosporine, siméprévir, propivéirine). Ces faibles interactions devraient logiquement être encore plus faibles après une administration intraveineuse.

^a Pour certaines interactions, des informations supplémentaires basées sur l'administration orale du midazolam sont fournies. Les interactions avec les inhibiteurs du CYP3A sont plus marquées avec le midazolam oral qu'en cas d'administration intraveineuse. Midazolam B. Braun n'est pas indiqué pour une administration orale.

^b Si le midazolam est administré par voie orale en association avec un antifongique azolé (en particulier le kétoconazole, l'itraconazole ou le voriconazole), l'exposition au médicament sera considérablement plus élevée qu'en cas d'administration intraveineuse.

^c D'après les données relatives aux autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques du midazolam significativement plus élevées sont attendues en cas d'administration du midazolam par voie orale. Par conséquent, les inhibiteurs de protéase ne doivent pas être administrés en concomitance avec le midazolam administré par voie orale.

Tableau 3 : Interactions entre le midazolam et les médicaments inducteurs du CYP3A

Médicament	Interaction avec le midazolam en intraveineuse ^a
Rifampicine	La rifampicine a diminué les concentrations plasmatiques du midazolam en intraveineuse d'environ 60 % après 7 jours de traitement par la rifampicine à raison de 600 mg/jour. La demi-vie terminale a diminué d'environ 50-60 %. <i>Informations relatives au midazolam oral</i> La rifampicine a diminué les concentrations plasmatiques du midazolam oral de 96 % chez les sujets sains et ses effets psychomoteurs ont été presque totalement annulés.
Carbamazépine, phénytoïne	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> L'administration répétée de carbamazépine ou de phénytoïne a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam oral allant jusqu'à 90 % et un raccourcissement de la demi-vie terminale de 60 %.
Mitotane, enzalutamide	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> La très forte induction du CYP3A4 observée après administration de mitotane ou d'enzalutamide a entraîné une diminution profonde et durable des concentrations du midazolam chez les patients atteints de cancer. L'ASC du midazolam administré par voie orale a été réduite à 5 % et 14 % des valeurs normales, respectivement.
Ticagrélor	Le ticagrélor est un faible inducteur du CYP3A et n'a qu'un effet limité sur l'exposition au midazolam administré par voie intraveineuse (-12 %) et au

	4-hydroxymidazolam (-23 %).
Clobazam, éfavirenz	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> Le clobazam et l'éfavirenz sont de faibles inducteurs du métabolisme du midazolam et réduisent l'ASC de la substance mère d'environ 30 %. Cela conduit à une augmentation d'un facteur 4-5 du ratio entre le métabolite actif (1'-hydroxymidazolam) et la substance mère, mais la significativité clinique de cet effet n'est pas connue.
Vémurafénib	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> Le vémurafénib module les isoenzymes CYP et exerce un léger effet inducteur sur le CYP3A4 : L'administration répétée du médicament a entraîné une diminution moyenne de l'exposition au midazolam oral de 39 % (jusqu'à 80 % dans des cas individuels).
Produits à base de plantes et aliments	
Millepertuis	Le millepertuis a diminué les concentrations plasmatiques du midazolam d'environ 20-40 %, avec une diminution associée de la demi-vie terminale d'environ 15-17 %. Selon le type spécifique d'extrait de millepertuis, l'effet inducteur sur le CYP3A4 peut varier.
Quercétine	<i>Informations relatives au midazolam oral</i> La quercétine (également présente dans le ginkgo biloba) et le Panax ginseng exercent tous deux un faible effet d'induction enzymatique et ont réduit l'exposition au midazolam d'environ 20-30 % après administration orale de ce dernier.
Supplantation protéique aiguë	
Acide valproïque	Une augmentation des concentrations de midazolam libre due à l'occupation des sites de liaisons des protéines plasmatiques par l'acide valproïque ne peut être exclue. La significativité clinique de cette interaction n'est pas connue.

^a Pour certaines interactions, des informations supplémentaires basées sur l'administration orale du midazolam sont fournies. Les interactions avec les inducteurs du CYP3A sont plus marquées avec le midazolam oral qu'en cas d'administration intraveineuse. Midazolam B. Braun n'est pas indiqué pour une administration orale.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

L'administration de midazolam en concomitance avec d'autres agents sédatifs/hypnotiques et des dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, risque d'entraîner une amplification de la sédation et une dépression cardiorespiratoire.

Les agents concernés incluent par exemple les dérivés opiacés (qu'ils soient utilisés comme analgésiques, comme antitussifs ou comme traitements de substitution), les antipsychotiques, les autres benzodiazépines (utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques), les barbituriques, le propofol, la kétamine, l'étomidate, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H1 non récents et les médicaments antihypertenseurs à action centrale.

L'alcool peut accroître de manière importante l'effet sédatif du midazolam. La consommation d'alcool doit impérativement être évitée lors d'administration de midazolam.

Le midazolam réduit la concentration alvéolaire minimale (CAM) d'anesthésiques inhalables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant le midazolam sont insuffisantes pour en évaluer la sécurité pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal n'indiquent pas d'effet tératogène, mais une toxicité pour le fœtus a été observée, tout comme pour les autres benzodiazépines.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'exposition au médicament pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. On suppose que l'utilisation de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse est associée à une augmentation du risque d'anomalies congénitales.

Il a été décrit que l'administration de fortes doses de midazolam au cours du dernier trimestre de la grossesse, pendant l'accouchement ou lorsque ce médicament est utilisé en tant qu'inducteur de l'anesthésie pour une césarienne engendre des événements indésirables maternels ou fœtaux (risque d'aspiration chez la mère, irrégularités de la fréquence cardiaque fœtale, hypotonie, difficultés à téter, hypothermie et dépression respiratoire chez le nouveau-né).

En outre, les nourrissons nés de mères ayant reçu des benzodiazépines de manière chronique au cours du dernier stade de leur grossesse sont susceptibles de développer une dépendance physique et peuvent présenter un certain risque de développement de symptômes de privation au cours de la période postnatale.

Par conséquent, le midazolam peut être utilisé pendant la grossesse en cas de nécessité absolue mais il est préférable d'éviter son utilisation lors de césarienne.

On doit tenir compte du risque pour le nouveau-né en cas d'administration de midazolam pour une intervention chirurgicale à proximité du terme.

Allaitement

Le midazolam passe en faibles quantités dans le lait maternel. Les mères qui allaitent doivent se voir recommander d'interrompre l'allaitement pendant 24 heures après l'administration de midazolam.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

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

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

Avant de recevoir du midazolam, le patient doit être averti qu'il lui faut s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine jusqu'à récupération complète. Le médecin décidera quand ces activités peuvent être reprises.

Il est recommandé que le patient soit accompagné pour rentrer chez lui lorsqu'il quitte l'hôpital.

En cas de manque de sommeil ou de consommation d'alcool, le risque d'altération de la vigilance est accru.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, selon la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/1\ 00$)

rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

très rare ($< 1/10\ 000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables suivants ont été décrits (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles) suite à l'injection de midazolam :

Affections du système immunitaire

Hypersensibilité, angio-œdème, choc anaphylactique

Affections psychiatriques

Etat confusionnel, désorientation, troubles émotionnels et troubles de l'humeur, modifications de la libido

Agitation*, hostilité*, colère*, agressivité*, excitation*

Dépendance physique aux médicaments et syndrome de sevrage, abus

Affections du système nerveux

Sédation (prolongée et postopératoire), réduction de la vigilance, somnolence, maux de tête, vertiges, ataxie, amnésie antérograde dont la durée est directement proportionnelle à la dose administrée.

L'amnésie antérograde peut demeurer présente à la fin de l'intervention et des cas isolés d'amnésie prolongée ont été décrits (voir rubrique 4.4).

Les convulsions ont été plus fréquemment décrites chez les nourrissons prématurés et les nouveau-nés.

Convulsions par sevrage de drogue ou de médicament.

Des mouvements involontaires (notamment contractions toniques/cloniques et tremblements musculaires)*, hyperactivité*.

Affections cardiaques

Arrêt cardiaque, bradycardie, syndrome de Kounis**

Affections vasculaires

Hypotension, vasodilatation, thrombophlébite, thrombose

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, spasme laryngé, hoquet

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eruption cutanée, réaction de type urticaire, prurit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fatigue, érythème et douleur au site d'injection

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Chutes, fractures. Le risque de chutes et de fractures osseuses est plus important chez les patients prenant concomitamment des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) et chez les patients âgés.

Caractéristiques socio-environnementales

Agression*

*Des réactions paradoxales de ce type ont été rapportées, en particulier chez les enfants et les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

**En particulier après administration parentérale.

Insuffisance rénale : le risque de survenue d'effets indésirables est plus important chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2).

Dépendance : l'utilisation de midazolam (même à des doses thérapeutiques) peut conduire à l'apparition d'une dépendance physique. Après une administration intraveineuse prolongée, l'arrêt du médicament, en particulier un arrêt brutal, peut s'accompagner de symptômes de sevrage, y compris de convulsions (voir rubrique 4.4). Des cas d'usage abusif ont été rapportés.

Des événements indésirables cardio-respiratoires sévères ont été observés. Le risque d'incidents mettant en jeu le pronostic vital est plus important chez les patients adultes de plus de 60 ans et chez ceux qui souffrent d'insuffisance respiratoire ou de troubles de la fonction cardiaque préexistants, en particulier lorsque l'injection est administrée trop rapidement ou lors d'administration de fortes doses (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 les autres benzodiazépines, le midazolam provoque fréquemment une somnolence, une ataxie, une dysarthrie et un nystagmus. Le surdosage du midazolam mettra rarement en jeu le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais pourra entraîner une suppression des réflexes, de l'hypotension, une dépression cardio-respiratoire, des apnées et, dans de rares cas, un coma. Le coma, s'il se produit, dure généralement quelques heures. L'effet peut être prolongé et significatif sur le plan clinique, en particulier chez les patients âgés. Les effets des benzodiazépines sur la dépression respiratoire sont bien plus graves chez les patients qui souffrent de maladies du système respiratoire.

Les benzodiazépines amplifient les effets des autres déprimeurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Dans la plupart des cas, seul un monitoring des fonctions vitales est nécessaire. Dans le cadre du traitement d'un surdosage, on accordera une attention toute particulière aux fonctions respiratoire et

cardio-vasculaire en unité de soins intensifs. Le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, est indiqué en cas d'intoxication sévère s'accompagnant de coma ou de dépression respiratoire. Sa demi-vie est courte donc les patients qui reçoivent du flumazénil devront être surveillés après que ses effets se sont estompés.

La prudence est indispensable lors de l'utilisation de flumazénil en cas de surdosage d'un mélange de médicaments et chez les patients épileptiques déjà sous traitement aux benzodiazépines.

Le flumazénil ne doit pas être utilisé chez les patients sous traitement par des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments épileptogènes, ni chez les patients présentant des anomalies à l'ECG (prolongation de QRS ou de QT).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs - Dérivés des benzodiazépines, code ATC : N05CD08

Le midazolam a des effets hypnotiques et sédatifs caractérisés par leur apparition rapide et leur courte durée. Il exerce également un effet anxiolytique, anticonvulsivant et myorelaxant. Le midazolam perturbe la fonction psychomotrice après l'administration d'une dose unique ou de plusieurs doses, mais les variations hémodynamiques qu'il entraîne sont minimes.

Les actions centrales des benzodiazépines sont obtenues par une amplification de la neurotransmission GABAergique au niveau des synapses inhibitrices. En présence de benzodiazépines, l'affinité du récepteur GABA pour le neurotransmetteur est renforcée par la modulation allostérique positive, ce qui intensifie l'action du GABA libéré sur le flux d'ions chlorure transmembranaires post-synaptiques.

Sur le plan chimique, le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. Bien que la base libre soit une substance lipophile dotée d'une faible solubilité dans l'eau, l'azote basique en position 2 du système d'anneaux imidazobenzodiazépine permet à la substance active du midazolam de former des sels hydrosolubles avec les acides, ce qui donne naissance à une solution injectable stable et bien tolérée. Ajouté à sa transformation métabolique rapide, cela explique l'apparition rapide et la courte durée de ses effets. En raison de sa faible toxicité, le midazolam présente un large spectre thérapeutique.

Après administration intramusculaire ou intraveineuse, il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient pas des événements survenus au cours de l'activité maximale du composé).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

- après injection intramusculaire

L'absorption du midazolam au départ du tissu musculaire est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes endéans les 30 minutes. La biodisponibilité absolue après injection intramusculaire est supérieure à 90 %.

- après administration rectale

Après administration rectale, le midazolam est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte après environ 30 minutes. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 50 %.

Distribution

Lorsque le midazolam est injecté par voie intraveineuse, la courbe concentration plasmatique-temps présente une ou deux phases de distribution distinctes.

Le volume de distribution à l'équilibre est de 0,7 à 1,2 L/kg.

96 à 98 % du midazolam se trouve sous forme liée aux protéines plasmatiques. La majeure partie de la liaison aux protéines plasmatiques est due à l'albumine.

Il y a un passage lent et non significatif de midazolam dans le liquide céphalo-rachidien.

Chez l'homme, il a été démontré que le midazolam traverse lentement le placenta et passe dans la circulation fœtale.

De faibles quantités de midazolam se retrouvent dans le lait humain.

Biotransformation

Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransformation.

La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30 à 60 %.

Le midazolam est hydroxylé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450 et son principal métabolite urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxymidazolam. Les concentrations plasmatiques en alpha-hydroxymidazolam sont de 12 % de celles du composé de départ. L'alpha-hydroxymidazolam est pharmacologiquement actif, mais ne contribue que de manière minime (environ 10 %) aux effets du midazolam intraveineux.

Elimination

Chez des volontaires jeunes et en bonne santé, la demi-vie d'élimination de midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures. La demi-vie d'élimination du métabolite étant inférieure à 1 heure, la concentration de la molécule mère et celle du principal métabolite diminuent en parallèle après l'administration.

La clairance plasmatique du midazolam se situe dans une fourchette de 300 à 500 mL/min.

Les métabolites du midazolam sont principalement excrétés par voie rénale : 60 à 80 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme d'alpha-hydroxymidazolam glucuronoconjugué.

Moins de 1 % de la dose se retrouve dans les urines sous forme de médicament non modifié.

Lorsque le midazolam est administré sous forme de perfusion intraveineuse, sa cinétique d'élimination ne diffère pas de celle observée après injection sous forme de bolus. L'administration répétée de midazolam n'entraîne pas la formation d'enzymes métabolisant le médicament.

Pharmacocinétique au sein des populations particulières

Personnes âgées

Chez les adultes âgés de plus de 60 ans, la demi-vie d'élimination peut se trouver prolongée jusqu'à quatre fois.

Enfants

La vitesse d'absorption rectale chez l'enfant est similaire à celle observée chez l'adulte, mais la biodisponibilité est moindre (5 à 18 %). La demi-vie d'élimination après administration intraveineuse et rectale est plus brève chez l'enfant de 3 à 10 ans (1 à 1,5 h) que chez l'adulte. La différence est cohérente avec l'augmentation de la clairance métabolique chez l'enfant.

Nouveau-nés

Chez les nouveau-nés, la demi-vie d'élimination est en moyenne de 12 heures, probablement en raison de l'imaturité du foie, et la clairance est réduite (voir rubrique 4.4). Les nouveau-nés présentant une atteinte hépatique et rénale liée à une asphyxie risquent de présenter des concentrations sériques de midazolam anormalement élevées en raison d'une clairance significativement réduite et variable.

Patients obèses

La demi-vie moyenne chez les patients obèses est plus longue que chez les patients non obèses (5,9 contre 2,3 heures). Ceci est dû à une augmentation d'environ 50 % du volume de distribution corrigé pour le poids corporel total. La clairance du midazolam n'est pas significativement différente chez les patients obèses et non obèses.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

La clairance chez les patients cirrhotiques peut se trouver réduite et l'élimination peut être prolongée par rapport aux paramètres observés chez des volontaires en bonne santé (voir rubrique 4.4).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

La pharmacocinétique du midazolam non lié n'est pas modifiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Le principal métabolite du midazolam, légèrement actif d'un point de vue pharmacologique, le 1'-hydroxymidazolam glucuroconjugué, qui est excrété par l'intermédiaire des reins, s'accumule chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cette accumulation pourrait produire une sédation prolongée. Le midazolam devra donc être administré avec prudence et en ajustant progressivement la dose jusqu'à obtenir l'effet souhaité (voir rubrique 4.4).

Patients gravement malades

La demi-vie d'élimination du midazolam est prolongée jusqu'à six fois chez les patients gravement malades.

Patients souffrant d'insuffisance cardiaque

La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive que chez des sujets en bonne santé (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

D'après les études néonatales effectuées chez la souris, le midazolam pourrait déclencher une neurodégénérescence apoptotique dans le cerveau en développement des souriceaux, en particulier lorsque le midazolam est utilisé avec d'autres anesthésiques. Toutefois, ces effets n'ont pas été reproduits chez l'homme et la dose utilisée chez les souris était supérieure à celle recommandée pour le midazolam chez les nouveau-nés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique à 10 %
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Midazolam B. Braun peut être incompatible avec des préparations parentérales alcalines, notamment des solutions de nutrition parentérale ayant un pH alcalin.

Le midazolam ne doit pas être mélangé à des solutions contenant du bicarbonate ou à d'autres solutions alcalines, à des aminoglycosides, de l'amoxicilline, de l'aminophylline, des phosphates ou des phénothiazines en raison de l'incompatibilité chimique et du risque de précipitation.

Ce médicament ne doit pas être dilué dans des solutions de dextran.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

L'incompatibilité des préparations de midazolam avec des préparations injectables des substances actives suivantes a été décrite dans la littérature :

aciclovir	imipénem
albumine	mezlocilline sodique
altéplase (activateur du plasminogène humain)	oméprazole sodique
amoxicilline sodique	phénobarbitone sodique
acétazolamide sodique	phénytoïne sodique
bumétanide	énanthate de perphénazine
dexaméthasone-21-dihydrogénophosphate	canrénoate de potassium
diazépam	chlorhydrate de ranitidine
dimenhydrinate	hydrocortisone-21-hydrogénosuccinate sodique
méthotrexate disodique	sulbactame sodique/ampicilline sodique
énoximone	théophylline
acétate de flécaïnide	thiopental sodique
fluoro-uracil	triméthoprim/sulfaméthoxazole
acide folique	trométamol
foscarnet sodique	urokinase
furosémide sodique	

6.3 Durée de conservation

- Non ouvert

Ampoules en verre :	3 ans
Ampoules en polyéthylène :	2 ans
Flacons en polyéthylène* :	Zones climatiques 1, 2 et 4 : 3 ans

Zone climatique 3 : 2 ans

* La durée de conservation varie en fonction des conditions de conservation du produit.

- Après première ouverture de l'ampoule

Ce médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture.

- Après dilution

La stabilité chimique et physique du produit dilué a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et pendant 3 jours à 5 °C.

D'un point de vue microbiologique, les dilutions doivent être utilisées immédiatement après leur préparation. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, la durée de conservation du produit dilué et les conditions avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Ampoules en verre incolore, type I,
contenu : 1 mL, boîtes de 10 ampoules
- Ampoules en verre incolore, type I,
contenu : 10 mL ; boîtes de 5 ou 10 ampoules
- Ampoules en polyéthylène transparent (polyéthylène de basse densité, PEBD),
contenu : 10 mL, boîtes de 4, 10 ou 20 ampoules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Le produit est fourni dans des récipients unidoses. Le contenu inutilisé des récipients ouverts doit être jeté immédiatement.

Midazolam B. Braun peut être dilué dans

- une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %),
- solution de glucose 50 mg/mL (5 %),
- une solution de Ringer et
- une solution de Hartmann,

à une concentration finale de 15 mg de midazolam pour 100 à 1000 mL de solution pour perfusion.

La compatibilité avec d'autres solutions doit être vérifiée avant le mélange.

Utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore, et si le récipient et son système de fermeture ne sont pas endommagés.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Allemagne

Adresse postale :
34209 Melsungen, Allemagne

Tél. : +49/5661/71-0
Fax : +49/5661/71-4567

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

- Midazolam B. Braun 5 mg/mL, ampoules en verre, 1 mL : BE295181
- Midazolam B. Braun 5 mg/mL, ampoules en verre, 10 mL : BE295145
- Midazolam B. Braun 5 mg/mL, ampoules en polyéthylène : BE295267

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

Date de première autorisation : 29/05/2007
Date du dernier renouvellement : 22/06/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024