

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Midazolam Accord Healthcare 5 mg/ml, solution pour injection ou perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution pour injection ou perfusion contient 5 mg de midazolam

Présentations	1 ml	3 ml	10 ml
Quantité de midazolam	5 mg	15 mg	50 mg

Excipient : Contient 1,96 mg de sodium (chlorure de sodium) par ml de solution pour injection ou perfusion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour Injection ou Perfusion.

Solution claire, incolore à jaune pâle avec un pH entre 2,9 et 3,7 et une osmolalité entre 170 mOsm/kg à 230 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Midazolam est un sédatif à action rapide contenant la substance active indiquée :

Chez l'adulte :

- SÉDATION VIGILE avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHÉSIE
 - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie
 - Induction de l'anesthésie
 - Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques.
- SÉDATION EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS

Population pédiatrique :

- SÉDATION VIGILE avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- ANESTHÉSIE
 - Prémédication avant induction de l'anesthésie
- SÉDATION EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS

4.2 Posologie et mode d'administration

POSOLOGIES STANDARD

Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché de façon sûre 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 le patient en mauvais état général ou le patient 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. Les posologies standards sont fournies dans le Tableau 1 et pour plus de détails, référez-vous au texte après le tableau.

Tableau 1: Posologies standard de midazolam

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans / adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Enfants
Sédation vigile	I.V. Dose initiale : 2 – 2,5 mg Doses de titration : 1 mg Dose totale : 3,5–7,5 mg	I.V. Dose initiale : 0,5–1 mg Doses de titration : 0,5–1 mg Dose totale : < 3,5 mg	I.V. de 6 mois à 5 ans Dose initiale : 0,05–0,1 mg/kg Dose totale : < 6 mg I.V. 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. 1–15 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 complémentaires 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. 1–15 ans 0,08–0,2 mg/kg
Anesthésie induction	I.V. 0,15–0,2 mg/kg (0,3–0,35 sans prémédication)	I.V. 0,05-0,15 mg/kg (0,15–0,3 sans prémédication)	
Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques / analgésiques	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 unité de soins intensifs	I.V. Dose de charge : 0,03–0,3 mg/kg par fractions de 1–2,5 mg Dose d'entretien : 0,03–0,2 mg/kg/h		I.V. : nouveau-nés ≤ 32 semaines de gestation 0,03 mg/kg/h I.V. : nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois 0,06 mg/kg/h I.V. : > 6 mois Dose de charge : 0,05–0,2 mg/kg Dose d'entretien : 0,06–0,12 mg/kg/h

DOSE DE SÉDATION VIGILE

Pour la sédation vigile avant une procédure à visée diagnostique ou thérapeutique, le midazolam est administré par voie I.V. La posologie doit être déterminée individuellement, administrée par la méthode

de titration et en aucun cas par injection rapide ou en bolus unique. L'obtention de la sédation peut varier de façon individuelle et dépend de l'état physique du patient et des modalités précises d'administration (par ex. 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 par voie I.V. de midazolam doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg/30 secondes.

Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg, administrée 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 1 mg peuvent être données, si nécessaire. En moyenne, les doses utilisées sont comprises entre 3,5 et 7,5 mg. En général une dose totale supérieure à 5 mg n'est pas nécessaire.

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

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 : les enfants de moins de 6 mois 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 applicateur 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. profonde : la dose utilisée est comprise entre 0,05 et 0,15 mg/kg. Une dose totale supérieure à 10,0 mg n'est habituellement pas nécessaire. Cette voie ne doit être utilisée qu'exceptionnellement. Il est préférable d'utiliser la voie rectale, car l'injection I.M. est douloureuse. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam de concentration supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations plus élevées doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

POSOLOGIE EN ANESTHÉSIE

Prémédication

La prémédication avec le midazolam administré peu de temps avant une procédure anesthésique permet d'obtenir une sédation (induction de l'endormissement ou somnolence et diminution de l'appréhension) et une diminution de la mémorisation préopératoire.

Le midazolam peut également être administré en association avec des anti-cholinergiques.

Dans cette indication, le midazolam doit être administré par voie I.V. ou par voie I.M. 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. profonde. 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. profonde 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 applicateur 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. profonde : 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. profonde 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, adulte en mauvais état général ou 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 débilitant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

AGENT SÉDATIF EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES AGENTS ANESTHÉSQUES

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 de midazolam (entre 0,03 et 0,1 mg/kg/h) généralement en association avec des analgésiques. La dose et les intervalles entre les doses varient en fonction de la réponse individuelle du patient.

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

SÉDATION EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS

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

Adultes

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

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

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

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois

Le midazolam doit être administré en perfusion I.V. continue, en commençant par 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation ≤ 32 semaines, ou 0,06 mg/kg/h

(1 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation > 32 semaines et chez les enfants jusqu'à 6 mois.

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

Enfants de plus de 6 mois

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

Lorsque l'on instaure une perfusion avec le midazolam chez des patients dont l'équilibre hémodynamique est instable, la dose de charge habituelle doit être administrée selon la méthode de titration avec des doses fractionnées faibles et le patient doit être surveillé à la recherche d'une instabilité hémodynamique, par exemple une hypotension. Ces patients sont particulièrement sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du midazolam et nécessitent une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène.

Chez les nourrissons 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 atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) le midazolam peut s'accompagner d'une sédation plus prononcée et prolongée pouvant comporter une dépression respiratoire et cardiovasculaire cliniquement significative. Le midazolam doit par conséquent être administré avec prudence chez cette population de patients et titré afin d'obtenir l'effet souhaité (voir rubrique 4.4).

Chez des patients présentant une défaillance rénale (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 d'1'-hydroxymidazolam glucuronide (voir rubriques 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 chez les patients insuffisants hépatiques peut donc être plus important et plus prolongé. La dose requise de midazolam peut nécessiter d'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.

4.3. Contre-indications

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

Sédation vigile de patients avec une insuffisance respiratoire sévère ou une dépression respiratoire aiguë.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le midazolam doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans un lieu totalement équipé pour la surveillance et le maintien des fonctions cardio-respiratoires, et par des personnes formées spécifiquement à la reconnaissance et à la prise en charge des événements indésirables attendus et ayant l'expérience de la réanimation cardio-respiratoire.

Des effets indésirables cardio- respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsque l'injection est trop rapide ou lorsque 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.
- 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 dépresseur du SNC et/ou ayant des propriétés myorelaxantes, une attention particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à un patient atteint de myasthénie grave.

Tolérance

Des échappements thérapeutiques ont été rapportés lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en USI.

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 et/ou de toxicomanie (voir rubrique 4.8).

Syndrome de sevrage

Au cours d'un traitement prolongé avec le midazolam en unité de soins intensifs, une dépendance

physique peut se développer. Par conséquent, un arrêt brutal du traitement pourra s'accompagner de symptômes de sevrage. Les symptômes suivants peuvent survenir : céphalées, diarrhées, myalgies, anxiété extrême, tension, agitation, confusion, irritabilité, troubles du sommeil, changements d'humeur, hallucinations et convulsions. Dans des 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, avec majoration du risque aux doses plus fortes (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

Des 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 indésirables comportementaux, 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 les 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.

Nourrissons et nouveau-nés prématurés

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).

Antécédents d'alcool ou de toxicomanie

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

Critères de sortie de l'hôpital

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

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacocinétiques

Le midazolam est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 et 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.

Lorsqu'il est administré en association avec un inhibiteur de CYP3A4, les effets cliniques du midazolam sont susceptibles d'être plus puissants et d'être prolongés, et il peut être nécessaire d'administrer une dose plus faible. 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. Il est recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'administration concomitante du midazolam avec un inhibiteur du CYP3A4.

L'effet du midazolam peut être plus faible et de plus courte durée lorsqu'il est administré de façon concomitante avec un inducteur du CYP3A, et il peut être nécessaire d'administrer une dose plus élevée.

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.

Médicaments qui inhibent le CYP3A :

Antifongiques azolés :

- Le kétoconazole et le voriconazole ont augmenté respectivement de 5 fois et de 3 à 4 fois les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, et sa demi-vie terminale a été augmentée de 3 fois environ. L'administration concomitante de midazolam par voie parentérale avec ces puissants inhibiteurs du CYP3A doit être effectuée dans une USI 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, car une augmentation de l'effet sédatif du midazolam par voie intraveineuse, bien que moindre, a été décrite.
- 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 1,5 fois pour le fluconazole et 2,4 fois pour l'itraconazole.
- Le posaconazole a quasiment doublé les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux.

Il convient de garder à l'esprit que si le midazolam est administré par voie orale, son exposition sera considérablement plus élevée que celles mentionnées ci-dessus, notamment avec le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole.

Les ampoules de midazolam ne sont pas indiquées pour une administration 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 sur le midazolam oral

- La télithromycine a augmenté de 6 fois les taux plasmatiques de midazolam administré par voie orale.
- Roxithromycine : aucune information n'est disponible concernant l'administration concomitante de la roxithromycine et du midazolam intraveineux. Le faible effet observé sur la demi-vie terminale du midazolam administré par voie orale sous forme de comprimés, augmentation de 30 %, indique que l'effet de la roxithromycine sur le midazolam intraveineux devrait être mineur.

Anesthésiques intraveineux

L'élimination du midazolam par voie intraveineuse a également été modifiée par l'ASC du propofol par voie intraveineuse et sa demi-vie a été multipliée par 1,6

Inhibiteurs de protéase

- Saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH : 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 de midazolam par voie parentérale et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, il conviendra de suivre les recommandations données plus haut pour les antifongiques azolés, à savoir, le kétoconazole et le voriconazole.

- Inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC) : Le bocéprévir et le télaprévir 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 a prolongé de 4 fois sa demi-vie d'élimination.

Informations supplémentaires sur le midazolam oral

- D'après les données relatives à d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les concentrations plasmatiques de midazolam devraient être significativement plus élevées. plus élevé lorsque le midazolam est administré par voie orale. Par conséquent, les inhibiteurs de protéase ne doivent pas être co-administrés avec le midazolam administré par voie orale.

Antagonistes du calcium

- 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, ce qui était inférieur à l'augmentation de 4 fois observée après administration orale du midazolam.

Informations supplémentaires sur le midazolam oral

- Le vérapamil a augmenté de 3 fois les concentrations plasmatiques de midazolam oral. La demi-vie terminale du midazolam a été augmentée de 41 %.

Antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2

- La cimétidine a augmenté de 26 % les concentrations de midazolam à l'état d'équilibre.

Médicaments divers/Préparations d'herboristerie

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

Informations supplémentaires sur le midazolam oral

- 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 des inhibiteurs puissants du CYP3A4 *in vitro* (imatinib, lapatinib) ou *in vivo* (idélalisib). Après administration concomitante d'idélalisib, l'exposition au midazolam oral a été augmentée en moyenne de 5,4 fois.
- Les antagonistes des récepteurs de la NK1 (aprépitant, nétupitant, casoprépitant) ont augmenté de façon dose-dépendante les concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie orale. Les concentrations plasmatiques du midazolam ont augmenté d'environ 2,5-3,5 fois et sa demi-vie terminale a augmenté d'environ 1,5-2 fois.
- Pour plusieurs médicaments ou préparations d'herboristerie, une faible interaction a été constatée avec l'élimination du midazolam, s'accompagnant d'une modification concomitante de l'exposition (multiplication < 2 de l'ASC) (évérolimus, ciclosporine, siméprévir, propivéridine). Après administration I.V., une atténuation supplémentaire des faibles interactions est probable.
- La fluvoxamine a légèrement augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie orale (28 %), tout en doublant sa demi-vie.
- La chlorzoxazone a diminué le rapport entre le métabolite généré par le CYP3A, le 1'-hydroxymidazolam (également appelé alpha-hydroxymidazolam) et le midazolam, du fait de son effet inhibiteur du CYP3A.

Médicaments qui induisent le 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-hydroxymidazolam (-23 %) administrés par voie intraveineuse.

Informations supplémentaires sur le midazolam oral

- 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.
- Une administration réitérée 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 constatée après administration de mitotane ou d'enzalutamide a entraîné une diminution importante et durable des taux de midazolam chez des 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 du métabolite actif (1'-hydroxymidazolam) sur la molécule mère, mais la pertinence clinique de cette augmentation n'est pas connue.
- Le vémurafénib module les isoenzymes CYP et induit 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.
- L'extrait de racine d'échinacée (*Echinacea purpurea*) réduit de 20 % les concentrations plasmatiques (ASC) du midazolam administré par voie I.V. et sa demi-vie d'environ 42 %.

Informations supplémentaires sur le midazolam oral

- La quercétine (également présente dans le *Ginkgo 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.

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

L'administration concomitante du midazolam avec d'autres agents sédatifs/hypnotiques et déprimeurs du SNC, dont l'alcool, peut entraîner un accroissement de la sédation et de la dépression cardiorespiratoire. Exemples : dérivés opiacés (administrés à titre d'analgésiques, d'antitussifs ou de traitements de substitution), antipsychotiques, autres benzodiazépines administrées à titre d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, barbituriques, propofol, kétamine, étomidate ; antidépresseurs sédatifs, anciens anti-histaminiques et antihypertenseurs d'action centrale.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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. Un risque accru de malformation congénitale associé à l'utilisation des benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse a été suggéré.

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.

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 de recevoir le midazolam, le patient doit être averti de ne pas conduire de véhicule ou utiliser de machine tant que les effets du médicament ne se sont pas complètement dissipés. 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 rubrique 4.5).

4.8. Effets indésirables

Le Tableau 4 récapitule les effets indésirables qui ont été rapportés (fréquence indéterminée, ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) se produire après injection de midazolam :

Les catégories de fréquence sont les suivantes :

Très fréquent : $\geq 1/10$;

Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$;

Peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$;

Rare : $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$;

Très rare : $< 1/10000$;

Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables

<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angioedème, choc anaphylactique

<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquence indéterminée	Etat de confusion, désorientation, troubles émotionnels et de l'humeur, modifications de la libido Dépendance physique au médicament et syndrome de sevrage Utilisation abusive Réactions paradoxales* notamment : impatience, agitation, irritabilité, nervosité, hostilité, colère, agressivité, anxiété, cauchemars, rêves anormaux, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables, excitation paroxysmique
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquence indéterminée	Mouvements involontaires (y compris mouvements toniques/cloniques et tremblements musculaires)*, hyperactivité* Sédation (prolongée et post-opératoire), diminution de la vigilance, somnolence, céphalées, étourdissements, ataxie, amnésie antérograde**, dont la durée est directement liée à la dose administrée Des cas de convulsions ont été rapportés chez des nourrissons prématurés et des nouveau-nés Convulsions provoquées par le sevrage médicamenteux
<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</i>	
Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, laryngospasme, 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	Rash, urticaire, prurit
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquence indéterminée	Fatigue, érythème au point d'injection, douleur au point d'injection
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquence indéterminée	Chutes, fractures***
<i>Caractéristiques socio-environnementales</i>	
Fréquence indéterminée	Agression*

*Des réactions paradoxales de ce type au médicament ont été rapportées, en particulier chez les enfants et les patients âgés (voir rubrique 4.4)

**Une amnésie antérograde peut toujours être présente à la fin de la procédure et quelques cas

d'amnésie prolongée ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

***Des chutes et des fractures ont été rapportées chez les utilisateurs de benzodiazépines. Le risque de chutes et de fractures est accru chez les patients qui prennent simultanément des agents sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) et chez les patients âgés.

**** En particulier après une administration parentérale

Insuffisance rénale : il existe une plus grande probabilité d'effets indésirables médicamenteux chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir 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 de symptômes de sevrage et notamment de convulsions (voir rubrique 4.4). Des cas d'utilisation abusive 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 cardiorespiratoire et, dans de rares cas, un coma. S'il survient, le coma est habituellement d'une durée de quelques heures, mais peut être plus long et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets 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.

Prise en charge

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

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs (dérivés des benzodiazépines), code ATC : N05CD08.

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.

Au plan chimique, le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépine. Bien que la base libre soit une substance lipophile peu soluble dans l'eau, la base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet à l'ingrédient actif du midazolam de former avec des composés acides des sels hydrosolubles. Cela produit une solution pour injection stable et bien tolérée. À pH physiologique le noyau diazépine se ferme et la base libre est formée, ce qui produit une substance lipophile dotée d'un délai d'action rapide. La transformation métabolique rapide et la redistribution sont les principales raisons de la courte durée des effets.

Effets pharmacodynamiques

Le midazolam a des effets hypnotiques et sédatifs caractérisés par un délai d'action rapide et une courte durée d'action. Il exerce également des effets anxiolytiques, anticonvulsivants et myorelaxants. Le midazolam altère la fonction psychomotrice après administration d'une dose unique et/ou de doses multiples, mais il entraîne des effets hémodynamiques minimes.

Après une administration par voie I.M. ou I.V., 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

Absorption après administration par voie I.M.

Le midazolam est absorbé rapidement et complètement par le tissu musculaire. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes. La biodisponibilité absolue après injection par voie I.M. 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 environ. La biodisponibilité absolue est d'environ 50 %.

Distribution

Après administration de midazolam par voie I.V., la courbe concentration plasmatique-temps montre une ou deux phases distinctes de distribution. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,7 à 1,2 l/kg.

96 % - 98 % du midazolam est lié aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et quantitativement non significatif. Chez l'homme, il a été montré que le midazolam traverse lentement le placenta et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam ont été retrouvées dans le lait maternel. Le

midazolam n'est pas un substrat pour les transporteurs de médicaments évalués à ce jour (transporteur d'efflux cellulaire : glycoprotéine P ; transporteurs de captation cellulaire : OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 et rOATP1B2, que l'on trouve uniquement chez le rat).

Biotransformation

Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransformation. La fraction de la dose éliminée par le foie a été estimée à 30-60 %. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et le métabolite principal, urinaire et plasmatique est le 1'-hydroxymidazolam (aussi appelé alpha-hydroxymidazolam). Les concentrations plasmatiques du 1'-alpha-hydroxymidazolam représentent 12 % de celles de la molécule mère. Le 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 sain jeune, la demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures. La demi-vie d'élimination du métabolite est inférieure à 1 heure ; par conséquent, après administration de midazolam, la concentration de la molécule mère et celle du métabolite principal diminuent en parallèle. La clairance plasmatique du midazolam se situe entre 300 et 500 ml/min. Les métabolites du midazolam sont éliminés principalement par voie rénale (60 à 80 % de la dose administrée) et sont retrouvés sous forme de 1'-hydroxymidazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous forme de médicament inchangé. La demi-vie d'élimination de l'alpha-hydroxy-midazolam est inférieure à 1 heure. Lorsque le midazolam est administré en perfusion I.V., sa cinétique d'élimination ne diffère pas de celle qui suit une administration en bolus. Des administrations répétées de midazolam n'induisent pas les enzymes métabolisant les 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.

Population pédiatrique

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 heure) que chez les adultes. La différence correspond à 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 présentant une insuffisance hépatique et rénale liée à une asphyxie sont exposés à un risque de concentrations sériques de midazolam exceptionnellement élevées dues à une clairance significativement réduite et variable (voir rubrique 4.4).

Sujets obèses

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

Patients ayant une insuffisance hépatique

La clairance 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 très gravement malades

La demi-vie d'élimination du midazolam peut être prolongée de six fois chez les patients gravement malades.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique concentré (pour modification du pH)

Hydroxyde de sodium (pour modification du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Ne pas diluer Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion avec du dextran w/v à 6 % (avec 0,9 % de chlorure de sodium) dans du glucose.

Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion ne doit pas être mélangé avec des solutions alcalines pour injection. Le midazolam précipite avec les solutions contenant du carbonate d'hydrogène.

Ce produit ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions à l'exception de celles mentionnées dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

4 ans

Durée de conservation après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (15 - 25°C) ou pendant 3 jours entre 2 et 8°C.

Du point de vue microbiologique, le produit 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, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du produit en solution diluée, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et Contenu de l'Emballage Extérieur

Pour 1 ml,

Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion 5 mg/ml est contenu dans des ampoules de 1 ml (Verre de type I ; OPC/un point de rupture/ anneau de rupture blanc), incolore, à point blanc/ bande blanche et bande jaune. Boîte de 10 ampoules.

Pour 3 ml,

Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion 5 mg/ml est contenu dans des ampoules de 3 ml (Verre de type I ; OPC/un point de rupture/ anneau de rupture blanc), incolore, à point blanc/ bande blanche et bande bleue. Boîte de 10 ampoules.

Pour 10 ml,

Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion 5 mg/ml est contenu dans des ampoules de 10 ml (Verre de type I ; OPC/un point de rupture/ anneau de rupture blanc), incolore, à point blanc/ bande blanche et bande rouge. Boîte de 1 ampoule et 10 ampoules.

Les ampoules sont présentées dans des blisters/plateaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Compatibilité avec les solutions de perfusion suivantes

- chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
- Solution de Glucose à 50 mg/ml (5 %)
- Solution de Glucose à 100 mg/ml (10 %)
- Fructose à 50 mg/ml (5 %) solution
- Solution de Ringer
- Solution de Hartmann

Les ampoules de Midazolam Accord Healthcare sont à usage unique. Toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion doit être inspecté visuellement avant utilisation. Seule une solution sans particules visibles doit être utilisée.

En cas de perfusion continue par voie I.V., Midazolam Accord Healthcare solution pour injection ou perfusion peut être dilué entre 0,015 et 0,15 mg par ml dans une des solutions mentionnées ci-dessus.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ampoule de 1 ml : BE336384 Ampoule

de 3 ml : BE336393 Ampoule de

10 ml : BE336402

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

Date de première autorisation : 13/03/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2024