

Bloc de guides d'administration

BUCCOLAM™
MIDAZOLAM, SOLUTION BUCCALE

Guide par étapes pour l'administration de BUCCOLAM®

(midazolam, solution buccale)



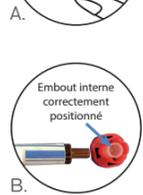
Étape 1

Prenez un tube en plastique, brisez la bague d'inviolabilité et sortez la seringue de BUCCOLAM®.



Étape 2

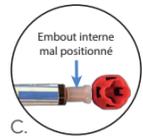
Avant utilisation, retirez et éliminez le capuchon rouge de la seringue pour éviter tout risque d'étouffement (figure A.).



Ne fixez pas d'aiguille sur la seringue pour l'administration buccale.

BUCCOLAM® ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Chaque seringue pour administration buccale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement.

Avant d'administrer BUCCOLAM®, les patients, leurs parents et leurs accompagnants doivent vérifier que l'embout interne est attaché au capuchon rouge (figure B.). Il ne doit pas être fixé à l'extrémité de la seringue.



Si l'embout interne reste fixé sur la seringue (figure C.), il doit être retiré manuellement avant l'administration du médicament pour éviter que l'embout ne tombe accidentellement dans la bouche du patient.



Étape 3

Tirez doucement la joue de l'enfant. Insérez l'extrémité de la seringue sur le côté de sa bouche, entre la gencive et la joue (dans la cavité buccale). Inclinez la seringue pour garantir l'insertion de son extrémité à l'intérieur de la cavité buccale.



Étape 4

Appuyez lentement sur le piston de la seringue pour délivrer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue. BUCCOLAM® doit rester entre la gencive et la joue et veillez à ce que le produit ne ressorte pas de la bouche.

Si nécessaire, administrez lentement la moitié de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.



AVERTISSEMENT

Si vous pensez que l'embout interne blanc est tombé dans la bouche du patient, n'insérez pas votre doigt dans la bouche pour le retirer.

À la place, tournez le patient sur le côté (position latérale de sécurité) et assurez-vous qu'il le recrache.

AVANT



- En cas de crise convulsive, il est important de laisser le corps de l'enfant bouger librement ; ne tentez pas d'empêcher ses mouvements.
- Sauf en cas de danger immédiat, ne déplacez pas l'enfant pendant la crise. En présence d'autres personnes, préservez le calme et l'espace autour de l'enfant. Expliquez qu'il présente une crise convulsive.

PENDANT



Pour administrer BUCCOLAM®, protégez la tête de l'enfant en la reposant sur un objet souple. Si l'enfant est assis, vous pouvez poser sa tête contre vous ; les mains libres, l'administration de BUCCOLAM® est plus facile.

APRÈS



- Conservez la seringue vide dans le tube en plastique, car vous pourriez avoir besoin de la montrer à un professionnel de santé afin qu'il sache quelle dose le patient a reçu.
- Notez l'heure d'administration de BUCCOLAM® et la durée de la crise convulsive dans le carnet patient.
- Surveillez les symptômes spécifiques, comme par exemple, une modification du rythme respiratoire. Après l'administration de BUCCOLAM®, afin d'éviter tout risque d'étouffement, il est important de ne pas toucher la bouche de l'enfant, et de ne rien y introduire (y compris de l'eau ou un médicament antiépileptique).
- Installez l'enfant en position confortable. Si ce n'est déjà fait, desserrez les vêtements au niveau de la ceinture et du col. Restez calmement auprès de l'enfant jusqu'à l'arrêt total de la crise. Il est possible qu'il se sente fatigué, confus ou gêné. Rassurez-le pendant son temps de repos.

Comment administrer BUCCOLAM®

(midazolam, solution buccale)

Enfants de 3 mois à moins de 1 an	Enfants de 1 an à moins de 5 ans	Enfants de 5 ans à moins de 10 ans	Enfants de 10 ans à moins de 18 ans
BUCCOLAM® 2,5 mg solution buccale midazolam	BUCCOLAM® 5 mg solution buccale midazolam	BUCCOLAM® 7,5 mg solution buccale midazolam	BUCCOLAM® 10 mg solution buccale midazolam
Voie buccale uniquement 4 seringues pour administration orale préremplies		Voie buccale uniquement 4 seringues pour administration orale préremplies	
EU/1/11/709/001 Laboratorios Lesvi, S.L. Avda. Barcelona 89 08019 Sant Joan Despí Barcelona - Spain LESVI NEURAXPHARM company		EU/1/11/709/003 Laboratorios Lesvi, S.L. Avda. Barcelona 89 08019 Sant Joan Despí Barcelona - Spain LESVI NEURAXPHARM company	



À propos de BUCCOLAM®

BUCCOLAM® est utilisé pour arrêter une crise convulsive prolongée chez les nourrissons, les jeunes enfants, les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à moins de 18 ans).

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, BUCCOLAM® ne doit être administré qu'en milieu hospitalier.

Ne jamais administrer une autre dose pour la même crise sans avis médical. Si la crise se prolonge après l'administration de BUCCOLAM®, appelez immédiatement un service d'urgences (15, 18 ou 112).



- BUCCOLAM® est présenté en boîte de 4 seringues pour administration buccale préremplies sans aiguille, spécifiques à l'âge.
- BUCCOLAM® solution pour administration buccale est un liquide incolore limpide.
- Chaque seringue pour administration buccale est contenue dans un tube en plastique de protection.
- À chaque tube est joint un petit guide par étape pour l'administration de BUCCOLAM®.
- Le médecin a prescrit la dose la plus appropriée de BUCCOLAM®. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.

Couleur de l'étiquette	Jaune	Bleue	Mauve	Orange
Tranche d'âge	3 mois à < 1 an*	1 an à < 5 ans	5 ans à < 10 ans	10 ans à < 18 ans
Dose de midazolam	2,5 mg	5 mg	7,5 mg	10 mg
Volume de solution	0,5 ml	1 ml	1,5 ml	2 ml

* Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier, afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.



Appelez immédiatement un service d'urgences si :

- Vous ne pouvez pas administrer BUCCOLAM®.
- Vous ne pouvez pas administrer tout le contenu de la seringue pour administration buccale.
- La respiration du patient ralentit ou s'arrête.
- La crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes après administration buccale de la seringue de BUCCOLAM®.



N'administrez jamais une autre dose de BUCCOLAM® sans avis médical

CONSERVATION

Conserver la seringue pour administration buccale dans le tube en plastique de protection. Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

Ne pas utiliser BUCCOLAM® après expiration de la date de péremption figurant sur la boîte, les étiquettes du tube et de la seringue pour administration buccale.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. BUCCOLAM® ne doit pas être utilisé si l'un des tubes en plastique de protection contenant les seringues a été ouvert ou est endommagé.

- Avant utilisation, veuillez lire attentivement la notice d'information. Cette notice contient également des informations complètes sur les contre indications, les précautions d'emploi et les effets indésirables éventuels.
- Demandez à un médecin, à un pharmacien ou à une infirmière de vous montrer comment administrer ce médicament. **En cas de doute, demandez toujours leur conseil.**
- Ce médicament a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes car il pourrait leur être nocif.
- Tenir BUCCOLAM® hors de la vue et de la portée des enfants.

Comment administrer BUCCOLAM®

(midazolam, solution buccale)



À propos de BUCCOLAM® ●●●

BUCCOLAM® est utilisé pour arrêter une crise convulsive prolongée chez les nourrissons, les jeunes enfants, les enfants et les adolescents (âgés de 3 mois à moins de 18 ans).

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, BUCCOLAM® ne doit être administré qu'en milieu hospitalier.

Ne jamais administrer une autre dose pour la même crise sans avis médical. Si la crise se prolonge après l'administration de BUCCOLAM®, appelez immédiatement un service d'urgences (15, 18 ou 112).



- BUCCOLAM® est présenté en boîte de 4 seringues pour administration buccale préremplies sans aiguille, spécifiques à l'âge.
- BUCCOLAM® solution pour administration buccale est un liquide incolore limpide.
- Chaque seringue pour administration buccale est contenue dans un tube en plastique de protection.
- À chaque tube est joint un petit guide par étape pour l'administration de BUCCOLAM®.
- Le médecin a prescrit la dose la plus appropriée de BUCCOLAM®. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.

Couleur de l'étiquette	Jaune	Bleue	Mauve	Orange
Tranche d'âge	3 mois à < 1 an*	1 an à < 5 ans	5 ans à < 10 ans	10 ans à < 18 ans
Dose de midazolam	2,5 mg	5 mg	7,5 mg	10 mg
Volume de solution	0,5 ml	1 ml	1,5 ml	2 ml

* Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier, afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

CONSERVATION

- Avant utilisation, veuillez lire attentivement la notice d'information. Cette notice contient également des informations complètes sur les contre indications, les précautions d'emploi et les effets indésirables éventuels.
- Demandez à un médecin, à un pharmacien ou à une infirmière de vous montrer comment administrer ce médicament. **En cas de doute, demandez toujours leur conseil.**
- Ce médicament a été prescrit personnellement à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes car il pourrait leur être nocif.
- Tenir BUCCOLAM® hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver la seringue pour administration buccale dans le tube en plastique de protection. Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler.

Ne pas utiliser BUCCOLAM® après expiration de la date de péremption figurant sur la boîte, les étiquettes du tube et de la seringue pour administration buccale.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. BUCCOLAM® ne doit pas être utilisé si l'un des tubes en plastique de protection contenant les seringues a été ouvert ou est endommagé.

Guide par étapes ●●● pour l'administration de BUCCOLAM®

(midazolam, solution buccale)



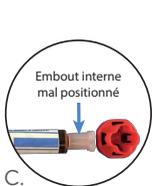
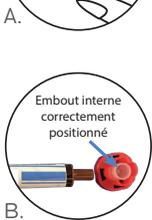
Étape 1

Prenez un tube en plastique, brisez la bague d'inviolabilité et sortez la seringue de BUCCOLAM®.



Étape 2

Avant utilisation, retirez et éliminez le capuchon rouge de la seringue pour éviter tout risque d'étouffement (figure A.).



Ne fixez pas d'aiguille sur la seringue pour l'administration buccale.

BUCCOLAM® ne doit pas être injecté par voie intraveineuse. Chaque seringue pour administration buccale préremplie contient la dose exacte que vous devez administrer pour UN traitement.

Avant d'administrer BUCCOLAM®, les patients, leurs parents et leurs accompagnants doivent vérifier que l'embout interne est attaché au capuchon rouge (figure B.). Il ne doit pas être fixé à l'extrémité de la seringue.

Si l'embout interne reste fixé sur la seringue (figure C.), il doit être retiré manuellement avant l'administration du médicament pour éviter que l'embout ne tombe accidentellement dans la bouche du patient.



Étape 3

Tirez doucement la joue de l'enfant. Insérez l'extrémité de la seringue sur le côté de sa bouche, entre la gencive et la joue (dans la cavité buccale).

Inclinez la seringue pour garantir l'insertion de son extrémité à l'intérieur de la cavité buccale.



Étape 4

Appuyez lentement sur le piston de la seringue pour délivrer lentement la dose complète de médicament dans l'espace entre la gencive et la joue. BUCCOLAM® doit rester entre la gencive et la joue et veillez à ce que le produit ne ressorte pas de la bouche.

Si nécessaire, administrez lentement la moitié de la dose d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.



Appelez immédiatement un service d'urgences si :

- Vous ne pouvez pas administrer BUCCOLAM®.
- Vous ne pouvez pas administrer tout le contenu de la seringue pour administration buccale.
- La respiration du patient ralentit ou s'arrête.
- La crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes après administration buccale de la seringue de BUCCOLAM®.



N'administrez jamais une autre dose de BUCCOLAM® sans avis médical

AVERTISSEMENT

Si vous pensez que l'embout interne blanc est tombé dans la bouche du patient, n'insérez pas votre doigt dans la bouche pour le retirer.

À la place, tournez le patient sur le côté (position latérale de sécurité) et assurez-vous qu'il le recrache.

AVANT



- En cas de crise convulsive, il est important de laisser le corps de l'enfant bouger librement ; ne tentez pas d'empêcher ses mouvements.
- Sauf en cas de danger immédiat, ne déplacez pas l'enfant pendant la crise. En présence d'autres personnes, préservez le calme et l'espace autour de l'enfant. Expliquez qu'il présente une crise convulsive.

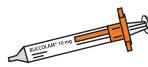
PENDANT



Pour administrer BUCCOLAM®, protégez la tête de l'enfant en la reposant sur un objet souple.

Si l'enfant est assis, vous pouvez poser sa tête contre vous ; les mains libres, l'administration de BUCCOLAM® est plus facile.

APRÈS



- Conservez la seringue vide dans le tube en plastique, car vous pourriez avoir besoin de la montrer à un professionnel de santé afin qu'il sache quelle dose le patient a reçu.
- Notez l'heure d'administration de BUCCOLAM® et la durée de la crise convulsive dans le carnet patient.
- Surveillez les symptômes spécifiques, comme par exemple, une modification du rythme respiratoire. Après l'administration de BUCCOLAM®, afin d'éviter tout risque d'étouffement, il est important de ne pas toucher la bouche de l'enfant, et de ne rien y introduire (y compris de l'eau ou un médicament antiépileptique).
- Installez l'enfant en position confortable. Si ce n'est déjà fait, desserrez les vêtements au niveau de la ceinture et du col. Restez calmement auprès de l'enfant jusqu'à l'arrêt total de la crise. Il est possible qu'il se sente fatigué, confus ou gêné. Rassurez-le pendant son temps de repos.



MENTIONS LEGALES DE LA GAMME BUCCOLAM, SOLUTION BUCCALE

BUCCOLAM 2,5 mg solution buccale ; BUCCOLAM 5 mg solution buccale ; BUCCOLAM 7,5 mg solution buccale ; BUCCOLAM 10 mg solution buccale.

BUCCOLAM , midazolam, solution buccale est présenté en boîtes de 4 seringues préremplies pour administration orale

	Tranche d'âge	Etiquette	Quantité de midazolam (sous forme chlorhydrate par seringue)	Volume de solution par seringue	Excipients
BUCCOLAM 2,5 mg solution buccale	<u>3 mois à 1 an</u>	<u>Jaune</u>	<u>2,5 mg</u>	<u>0,5 ml</u>	- Chlorure de sodium. - Eau pour préparations injectables - Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH et la transformation du midazolam en sel chlorhydrate) - Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).
BUCCOLAM 5 mg solution buccale	<u>1 an à 5 ans</u>	<u>Bleue</u>	<u>5 mg</u>	<u>1 ml</u>	
BUCCOLAM 7,5 mg solution buccale	<u>5 ans à 10 ans</u>	<u>Mauve</u>	<u>7,5 mg</u>	<u>1,5 ml</u>	
BUCCOLAM 10 mg solution buccale	<u>10 ans à 18 ans</u>	<u>Orange</u>	<u>10 mg</u>	<u>2 ml</u>	

Données cliniques :

Indications thérapeutiques : Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans). BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait. Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

Posologie et mode d'administration :

Posologie. Les doses habituelles sont indiquées ci dessous :

Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	3 mois à 1 an	Jaune
> 6 mois à < 1 an	1 an à 5 ans	Bleue
1 an à < 5 ans	5 ans à 10 ans	Mauve
5 ans à < 10 ans	10 ans à 18 ans	Orange
10 ans à < 18 ans	10 ans à 18 ans	Orange

Les accompagnants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement et la seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient. Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable.

Populations particulières : •**Insuffisance rénale.** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire ; cependant, BUCCOLAM doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique car l'élimination du midazolam peut être retardée et ses effets prolongés (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). •**Insuffisance hépatique.** L'insuffisance hépatique diminue la clairance du midazolam avec pour conséquence un allongement de la demi vie terminale. Les effets cliniques peuvent donc être plus puissants et prolongés et de ce fait une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée après l'administration de midazolam chez des patients présentant une insuffisance hépatique (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). BUCCOLAM est contre indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. •**Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration. BUCCOLAM est administré par voie buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. L'insertion de la seringue dans le larynx ou la trachée doit être évitée pour prévenir une aspiration accidentelle de la solution. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), la moitié de la dose environ doit être administrée lentement d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté. Pour les instructions détaillées concernant le mode d'administration du médicament, voir la notice. Ne pas fixer une aiguille, une tubulure intraveineuse ou un autre dispositif pour administration parentérale sur la seringue pour administration orale. BUCCOLAM ne doit pas être administré par voie intraveineuse. Avant utilisation, retirer le capuchon de la seringue pour administration orale pour éviter tout risque d'étouffement.

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients •Myasthénie grave. •Insuffisance respiratoire sévère. •Syndrome d'apnée du sommeil. •Insuffisance hépatique sévère.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : **Insuffisance respiratoire.** Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique car il peut exacerber une dépression respiratoire. **Enfants âgés de 3 à 6 mois.** Du fait du rapport métabolite/molécule mère élevé chez les jeunes enfants, le risque de dépression respiratoire différée due aux concentrations élevées du métabolite actif chez les enfants de 3 à 6 mois ne peut pas être exclu. Par conséquent, chez les enfants de 3 à 6 mois, BUCCOLAM ne doit être administré que sous la surveillance d'un professionnel de santé lorsqu'un équipement de réanimation est disponible, que la fonction respiratoire peut être surveillée et qu'un équipement d'assistance respiratoire est disponible en cas de besoin. **Diminution de**

l'élimination du midazolam. Le midazolam doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, une insuffisance hépatique ou une insuffisance cardiaque. Le midazolam peut s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance hépatique, tandis que sa clairance peut être diminuée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Utilisation concomitante avec d'autres benzodiazépines. Les patients en mauvais état général sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central (SNC) et des doses plus faibles peuvent donc s'avérer nécessaires. Antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Le midazolam doit être évité chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Amnésie. Le midazolam peut provoquer une amnésie antérograde.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Le midazolam est métabolisé par le CYP3A4. Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et donc les effets du midazolam, ce qui nécessite des adaptations de la dose en conséquence. Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sont plus prononcées avec le midazolam oral qu'avec les formulations buccales ou parentérales car les isoenzymes CYP3A4 sont également présentes dans les voies digestives hautes. Après une administration buccale, seule la clairance systémique est affectée. Après administration d'une dose unique de midazolam par voie buccale, la conséquence sur l'effet clinique maximal due à l'inhibition du CYP3A4 est mineure tandis que la durée de l'effet peut être prolongée. Par conséquent, une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée en cas d'administration de midazolam avec un inhibiteur du CYP3A4, même après une dose unique. Anesthésiques et antalgiques opiacés. Le fentanyl peut diminuer la clairance du midazolam. Antiépileptiques. L'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire ou cardiovasculaire. Le midazolam peut interagir avec les autres médicaments métabolisés par voie hépatique, par exemple la phénytoïne, et entraîner une potentialisation des effets. Inhibiteurs calciques. Le diltiazem et le vérapamil diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions. Antiulcéreux. La cimétidine, la ranitidine et l'oméprazole diminuent la clairance du midazolam et des autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs actions. Xanthines. Les xanthines accélèrent le métabolisme du midazolam et des autres benzodiazépines. Médicaments dopaminergiques. Le midazolam peut entraîner une inhibition de la lévodopa. Myorelaxants. Par exemple baclofène. Le midazolam peut entraîner une potentialisation des myorelaxants, avec une majoration des effets déresseurs du SNC. Nabilone. L'association avec le midazolam peut majorer la sédation ou la dépression respiratoire et cardiovasculaire. Médicaments inhibiteurs du CYP3A4.

Après administration de midazolam par voie buccale, les interactions médicamenteuses sont probablement similaires à celles observées avec le midazolam administré par voie intraveineuse plutôt que par voie orale. Aliments. Le jus de pamplemousse diminue l'élimination du midazolam et potentialise son action. Antifongiques azolés. Le kétoconazole a multiplié par 5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux tandis que la demi vie terminale a été multipliée par 3 environ. Le voriconazole a multiplié par 3 l'exposition au midazolam intraveineux tandis que la demi vie d'élimination a été multipliée par 3 environ. Le fluconazole et l'itraconazole ont multiplié par 2 à 3 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux et la demi vie terminale a été multipliée par 2,4 pour l'itraconazole et par 1,5 pour le fluconazole. Le posaconazole a multiplié par 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux. Antibiotiques macrolides. L'érythromycine a multiplié par 1,6 à 2 environ les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 1,8 de sa demi vie terminale. La clarithromycine a multiplié par 2,5 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux, avec une multiplication par 1,5 à 2 de sa demi vie terminale. Inhibiteurs de la protéase du VIH. L'association avec des inhibiteurs de la protéase (par exemple saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase du VIH) peut entraîner une augmentation importante de la concentration de midazolam. Après administration concomitante avec le lopinavir amplifié par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été multipliées par 5,4, avec une augmentation similaire de la demi vie terminale. Inhibiteurs calciques. Après administration d'une dose unique de diltiazem, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont été augmentées d'environ 25 % et la demi vie terminale a été prolongée de 43 %. Autres médicaments. L'atorvastatine a multiplié par 1,4 des concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux a été observée par rapport au groupe témoin. Médicaments inducteurs du CYP3A4. Rifampicine. La rifampicine administrée à la dose de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué d'environ 60 % les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux. La demi vie terminale a été réduite d'environ 50 à 60 %. Plantes. Le millepertuis a diminué d'environ 20 à 40 % les concentrations plasmatiques de midazolam, avec une diminution de la demi vie terminale d'environ 15 à 17 %. L'effet d'induction du CYP34 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis particulier. Interactions médicamenteuses (IAM) pharmacodynamiques. La co administration de midazolam avec d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques et déresseurs du SNC, incluant l'alcool, est susceptible d'augmenter la sédation et la dépression respiratoire. Ces médicaments incluent par exemple les opiacés (utilisés sous forme d'antalgiques, d'antitussifs ou de traitements substitutifs), les neuroleptiques, les autres benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques, les barbituriques, le propofol, la kétamine, l'étomidate, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques H1 de première génération et les antihypertenseurs centraux. L'alcool (y compris les médicaments contenant de l'alcool) peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. La consommation d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (voir rubrique 4.4). Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques inhalés. L'effet des inhibiteurs du CYP3A4 peut être plus important chez les nourrissons puisqu'une partie de la dose buccale est probablement avalée et absorbée au niveau de l'appareil digestif.

Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du midazolam chez la femme enceinte. Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif, mais une toxicité pour le fœtus a été observée chez l'homme, comme avec les autres benzodiazépines. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du midazolam pendant les deux premiers trimestres de la grossesse. L'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail peut entraîner des effets indésirables maternels ou fœtaux (risque d'aspiration des liquides et du contenu de l'estomac pendant le travail chez la mère, irrégularités de la fréquence cardiaque chez le fœtus, hypotonie, difficultés de succion, hypothermie et dépression respiratoire chez le nouveau né). Le midazolam peut être administré pendant la grossesse en cas de nécessité absolue. Le risque pour le nouveau né doit être pris en compte en cas d'administration de midazolam pendant le troisième trimestre de la grossesse. Allaitement. Le midazolam est excrété en faibles quantités (0,6 %) dans le lait maternel humain. Par conséquent l'allaitement ne doit pas nécessairement être interrompu après une dose unique de midazolam. Fertilité. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence une diminution de la fertilité (voir Données de sécurité préclinique).

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, la diminution de l'attention et l'altération de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire, à rouler en bicyclette ou à utiliser des machines. Le patient doit être averti qu'il ne doit pas conduire ou utiliser une machine après l'administration de midazolam tant qu'il n'a pas complètement récupéré.

Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité. Les études cliniques publiées montrent que le midazolam par voie buccale a été administré chez environ 443 enfants présentant des crises convulsives. Une dépression respiratoire survient à une fréquence allant jusqu'à 5 %, c'est une complication connue des crises convulsives mais elle est également associée au midazolam. Un épisode de prurit a été jugé

comme ayant une relation possible avec l'administration de midazolam par voie buccale. Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau ci dessous présente les effets indésirables qui ont été rapportés après l'administration de midazolam par voie buccale chez des enfants dans les études cliniques et après la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$. Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$. Très rare : $< 1/10\ 000$. Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence : effet indésirable
Affections psychiatriques	<u>Très rare</u> : Agressivité**, agitation**, colère**, état confusionnel**, humeur euphorique**, hallucinations**, hostilité**, mouvements involontaires**, violences physiques**
Affections du système nerveux	<u>Fréquent</u> : Sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience Dépression respiratoire <u>Très rare</u> : Amnésie antérograde**, ataxie**, étourdissements**, céphalées**, réactions convulsives paradoxales**
Affections cardiaques	<u>Très rare</u> : Bradycardie**, arrêt cardiaque**, hypotension**, vasodilatation**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Très rare</u> : Apnée**, dyspnée**, laryngospasme**, arrêt respiratoire **
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> : Nausées et vomissements <u>Très rare</u> : Constipation**, sécheresse buccale**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> : Prurit, éruption cutanée et urticaire <u>Fréquence indéterminée</u> : Angioœdème*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très rare</u> : Fatigue**, hoquet**

** Ces effets indésirables ont été rapportés après l'administration de midazolam par voie injectable chez des enfants et/ou des adultes, ce qui peut être pertinent pour l'administration buccale.

* El rapporté après la commercialisation

Description d'effets indésirables sélectionnés. Un risque accru de chutes et de fractures a été rapporté chez des patients âgés recevant des benzodiazépines. Des événements potentiellement fatals sont plus susceptibles de survenir chez les patients présentant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, en particulier en cas d'administration de doses élevées (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 suspecte via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Surdosage : Symptômes. Un surdosage de midazolam peut engager le pronostic vital si le patient présente une insuffisance respiratoire ou cardiaque préexistante ou si le médicament est associé à d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool). Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas bénins, les symptômes sont la somnolence, la confusion mentale et la léthargie ; dans les cas plus graves, les symptômes peuvent être l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, la dépression respiratoire, rarement le coma et très rarement le décès. Conduite à tenir. Pour le traitement d'un surdosage de tout médicament, il convient de tenir compte du fait que le patient peut avoir pris plusieurs produits. En cas de surdosage de midazolam oral, la conduite à tenir consiste à induire les vomissements (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient ou à pratiquer un lavage gastrique en protégeant les voies respiratoires si le patient est inconscient. Si le lavage gastrique n'est pas efficace, du charbon activé doit être administré pour diminuer l'absorption. Les fonctions respiratoire et cardiovasculaire doivent être surveillées étroitement dans un service de soins intensifs. L'administration de flumazénil à titre d'antidote peut être utile.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, dérivés de la benzodiazépine, Code ATC : N05CD08. Mécanisme d'action. Le midazolam est un dérivé du groupe des imidazobenzodiazépines. La base libre est une substance lipophile faiblement soluble dans l'eau. La base azotée en position 2 du noyau imidazobenzodiazépine permet au midazolam de former le sel chlorhydrate avec les acides. Ils produisent une solution stable adaptée à l'administration buccale. Effets pharmacodynamiques. L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par une durée courte en raison d'un métabolisme rapide. Le midazolam a un effet anticonvulsivant. Il exerce également des effets sédatifs et hypnotiques prononcés et des effets anxiolytiques et myorelaxants. Efficacité et sécurité cliniques. Dans quatre études contrôlées *versus* diazépam administré par voie intrarectale et une étude *versus* diazépam intraveineux menées chez 688 enfants au total, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes suivant l'administration a été observée chez 65 % à 78 % des enfants recevant le midazolam par voie buccale. En outre, dans deux des études, la disparition des signes visibles de convulsions dans les 10 minutes sans récidive dans l'heure suivant l'administration a été observée chez 56 % à 70 % des enfants. La fréquence et la sévérité des effets indésirables rapportés pour le midazolam par voie buccale dans les études cliniques publiées ont été similaires à celles des effets indésirables rapportés dans le groupe comparateur recevant le diazépam par voie intrarectale. L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BUCCOLAM dans le sous groupe de la population pédiatrique âgée de moins de 3 mois au motif que ce médicament n'apporte pas de bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants chez ces patients pédiatriques.

Propriétés pharmacocinétiques : Les paramètres pharmacocinétiques simulés pour la posologie recommandée chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans, basés sur une étude pharmacocinétique de population, sont présentés dans le tableau ci dessous :

Dose	Age	Paramètre	Moyenne	ET
2,5 mg	3 mois < 1 an	ASC _{0-inf} (ng.h/ml)	168	98
		C _{max} (ng/ml)	104	46
5 mg	1 an < 5 ans	ASC _{0-inf} (ng.h/ml)	242	116
		C _{max} (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 ans < 10 ans	ASC _{0-inf} (ng.h/ml)	254	136
		C _{max} (ng/ml)	140	60
10 mg	10 ans < 18 ans	ASC _{0-inf} (ng.h/ml)	189	96
		C _{max} (ng/ml)	87	44

Absorption. Après administration buccale, le midazolam est absorbé rapidement. Chez l'enfant, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes. La biodisponibilité absolue du midazolam administré par voie buccale est d'environ 75 % chez l'adulte. La biodisponibilité du midazolam administré par voie buccale a été estimée à 87 % chez les enfants présentant un paludisme sévère et des convulsions. **Distribution.** Le midazolam est très lipophile et fortement distribué. Après administration buccale, le volume de distribution à l'état d'équilibre est estimé à 5,3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 96 à 98 %, essentiellement à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo rachidien est lent et non significatif. Chez l'être humain, le midazolam traverse lentement la barrière placentaire et pénètre dans la circulation fœtale. De faibles quantités de midazolam sont retrouvées dans le lait maternel. **Biotransformation.** Le midazolam est presque totalement éliminé par biotransformation. La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60 %. Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le principal métabolite urinaire et plasmatique est l'alpha hydroxy midazolam. Après administration buccale chez l'enfant, le rapport de l'aire sous la courbe de l'alpha hydroxy midazolam par rapport au midazolam est de 0,46. Une étude pharmacocinétique de population a montré que les concentrations du métabolite sont plus élevées chez les jeunes enfants que chez les patients pédiatriques plus âgés et sont donc susceptibles d'avoir plus d'influence chez les enfants que chez les adultes. **Élimination.** Après administration buccale, la clairance plasmatique du midazolam est de 30 ml/kg/min. chez l'enfant. Les demi vies d'élimination initiale et terminale sont respectivement de 27 et 204 minutes. Le midazolam est éliminé essentiellement par voie rénale (60 à 80 % de la dose injectée) et récupéré sous forme d'alpha hydroxy midazolam glucuroconjugué. Moins de 1 % de la dose est retrouvé dans les urines sous forme inchangée. **Pharmacocinétique chez les populations particulières.**

- **Patients obèses.** La demi vie moyenne est plus longue chez les patients obèses que chez les patients non obèses (5,9 heures versus 2,3 heures). Cela est dû à une augmentation d'environ 50 % du volume de distribution corrigé pour le poids corporel total. La clairance n'est pas significativement différente chez les patients obèses ou non.
- **Insuffisance hépatique.** Chez les patients présentant une cirrhose, la demi vie d'élimination peut être plus longue et la clairance plus faible que celles observées chez les volontaires sains (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- **Insuffisance rénale.** La demi vie d'élimination est similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique et chez les volontaires sains. La demi vie du midazolam est prolongée jusqu'à six fois chez les patients en état critique.
- **Insuffisance cardiaque.** La demi vie d'élimination est plus longue chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive que chez les volontaires sains (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- **Exposition après une seconde dose administrée au cours du même épisode convulsif.** Les données d'exposition simulée montrent que l'aire sous la courbe concentration plasmatique temps (ASC) totale est multipliée par 2 environ lorsqu'une seconde dose est administrée 10, 30 et 60 minutes après la première dose. Une seconde dose administrée à 10 minutes entraîne une multiplication significative de la C_{max} moyenne par 1,7 à 1,9. À 30 minutes et 60 minutes, une élimination significative du midazolam est déjà survenue et l'augmentation de la C_{max} moyenne est donc moins prononcée : multiplication par 1,3 à 1,6 et 1,2 à 1,5 respectivement (voir Posologie).
- **Origine ethnique.** Les études cliniques ont inclus des patients de groupes japonais et non japonais, et aucune différence au niveau du profil pharmacocinétique n'a été identifiée lors de l'exposition au BUCCOLAM. Aucune adaptation posologique n'est justifiée.

Données de sécurité préclinique : Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé dans une étude de la fertilité chez le rat au cours de laquelle les animaux ont reçu jusqu'à dix fois la dose utilisée en clinique. Il n'existe pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur autres que celles qui figurent déjà dans d'autres rubriques du RCP.

DONNEES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation : BUCCOLAM 2,5 mg solution buccale : 18 mois. BUCCOLAM 5 mg, 7,5 mg, 10 mg solution buccale : 2 ans.

Précautions particulières de conservation : Conserver la seringue pour administration orale dans le tube en plastique de protection. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

DONNEES ADMINISTRATIVES

Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :

BUCCOLAM 2,5 mg solution buccale : EU/1/11/709/001. Boîte de 4 seringues. CIP 34009 221 084 2 1

BUCCOLAM 5 mg solution buccale : EU/1/11/709/002. Boîte de 4 seringues. CIP 34009 221 085 9 9

BUCCOLAM 7,5 mg solution buccale : EU/1/11/709/003. Boîte de 4 seringues. CIP 34009 221 086 5 0

BUCCOLAM 10 mg solution buccale : EU/1/11/709/004. Boîte de 4 seringues. CIP 34009 221 087 1 1

Conditions de prescription et de délivrance

Liste 1

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (arrêté du 16 avril 2012).

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.

Médicament réservé à l'usage en situation d'urgence (article R.5121-96 du code de la santé publique)

Prix et conditions de prise en charge

Remboursement Sec Soc 65%

Agrément aux collectivités

Prix (hors frais de dispensation) pour toutes les présentations : 79,24 € (Boîte de 4 seringues).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Laboratorios Lesvi, S.L., Avda. Barcelona 69, 08970 Sant Joan Despí – Barcelona, Espagne.

Exploitant :

Neuraxpharm France 84, rue de Grenelle 75007 Paris. Tél : 01.53.63.42.90.

Date de mise à jour du texte : 03/2021

BUC-ML-2021-002

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez adresser votre demande par courriel (pv.neuraxpharm@biodim.fr).

Neuraxpharm France, en sa qualité de responsable du traitement, collecte et traite vos données d'identification et de contact par l'intermédiaire de ses partenaires ou directement auprès de vous. Ces données ont pour finalités la gestion des relations avec les professionnels de santé, les autorités, les agences et les associations du monde de la santé ainsi que, le cas échéant, de la pharmacovigilance, de l'Information médicale, des réclamations en lien avec la qualité du médicament et de la gestion de vos droits. Seuls les personnels habilités de Neuraxpharm France et de son sous-traitant ont accès à vos données, sous réserve de toute autre divulgation imposée par le respect d'obligations légales, en cas de changement de sous-traitant ou dans le cadre d'une cession d'entreprise. En application du Règlement général (UE) 2016/679/CE du 27 avril 2016 sur la protection des données personnelles (ci-après le « RGPD ») et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez, dans les conditions prévues par ces textes, d'un droit d'accès, de modification et d'effacement des données qui vous concernent ainsi que d'un droit à limitation du traitement et du droit de vous y opposer. Si vous souhaitez exercer ces droits, veuillez-vous adresser par courrier à la Direction Générale de Neuraxpharm France (84 rue de Grenelle 75007 Paris).

En application de l'article L.1453-1 du code de la Santé Publique, notre laboratoire a l'obligation de rendre publiques sur le site internet unique (www.transparence.sante.gouv.fr) les données relatives aux conventions conclues avec les professionnels de santé, les étudiants et les associations les représentant, ainsi que tous les avantages et rémunérations autorisés par la loi d'un montant minimal de dix euros TTC consentis à leur égard en nature ou en espèces, directs ou indirects. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification auprès de l'Autorité responsable du site public selon les modalités prévues à cet effet sur ce site ; cette publication étant une obligation légale, le droit d'opposition ne s'applique pas.

Les personnes exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection au nom de Neuraxpharm France sont en mesure de présenter, sur votre demande, les règles de déontologie qu'elles doivent respecter et peuvent répondre à vos questions à ce sujet. Ces règles de déontologie formalisent notre engagement à respecter la Charte en vigueur et son référentiel d'application.

Vous avez la possibilité d'adresser à Neuraxpharm France des commentaires sur la qualité de l'information dispensée et les pratiques d'information promotionnelle par courriel (pv.neuraxpharm@biodim.fr).