

**Monographie du produit**  
**Incluant les renseignements sur le médicament pour le patient**

 **BUCCOLAM®**

Solution buccale de midazolam

Buccal

2,5 mg / 0,5 mL, 5 mg / 1 mL, 7,5 mg / 1,5 mL et 10 mg / 2 mL de midazolam (en tant que chlorhydrate de midazolam)

Psycholeptiques, dérivés de la benzodiazépine

NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS, S.L.

Avda. de Barcelona, 69,  
Sant Joan Despí, 08970 Barcelona

Date d'approbation :  
2025-07-22

Importé et distribué par :

Quality & Compliance Services Inc.  
Mississauga, ON L5N 1V8

Numéro de contrôle : 283160

BUCCOLAM® est une marque déposée de NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS, S.L.

## Récentes modifications importantes de l'étiquette

Aucune au moment de la dernière autorisation

## Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de la préparation de la monographie de produit autorisée la plus récente ne sont pas répertoriées.*

<b>Récentes modifications importantes de l'étiquette .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Indications.....</b>	<b>5</b>
1.1. Pédiatrie .....	5
1.2. Gériatrie .....	5
<b>2. Contre-indications .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Encadré sur les Mises en garde et précautions importantes.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Posologie et administration .....</b>	<b>6</b>
4.1. Considérations posologiques.....	6
4.4. Administration.....	8
<b>5. Surdosage.....</b>	<b>10</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement .....</b>	<b>10</b>
<b>7. Mises en garde et précautions .....</b>	<b>11</b>
Généraux .....	11
Carcinogène et génotoxicité.....	11
Cardiovasculaires.....	12
Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus .....	12
Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses .....	14
Chutes et fractures .....	14
Troubles généraux et conditions liées au site d'administration.....	14
Hépatique/biliaire/pancréatique .....	14
Immunitaire .....	14
Musculo-squelettique.....	14
Neurologique .....	15
Ophtalmologique.....	15

Rénal.....	15
Santé reproductive .....	15
Appareil respiratoire.....	15
7.1. Populations particulières.....	15
7.1.1. Femme enceintes .....	15
7.1.2. Allaitement.....	16
7.1.3. Enfants.....	16
7.1.4. Personnes âgées.....	16
<b>8. Effets indésirables.....</b>	<b>17</b>
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants .....	18
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	18
8.3.1. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants	19
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation.....	20
<b>9. Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>20</b>
9.1. Interactions médicamenteuses graves .....	20
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3. Interactions médicament-comportement .....	21
9.4. Interactions médicament – médicament.....	21
9.5. Interactions médicament-aliment .....	24
9.6. Interactions médicament-plante médicinale.....	24
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire .....	24
<b>10. Pharmacologie clinique .....</b>	<b>24</b>
10.1. Mode d'action .....	24
10.2. Pharmacodynamique .....	24
10.3. Pharmacocinétique .....	25
<b>Partie 2 : Informations scientifiques .....</b>	<b>28</b>
<b>13. Informations pharmaceutiques .....</b>	<b>28</b>
<b>14. Essais cliniques .....</b>	<b>28</b>

<b>15. Microbiologie .....</b>	<b>28</b>
<b>16. Toxicologie non clinique .....</b>	<b>28</b>
<b>Renseignements sur le médicament pour le patient .....</b>	<b>31</b>

## Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé

### 1. Indications

BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) est indiqué chez les patients âgés de 3 mois à moins de 18 ans, pour le traitement des crises convulsives aiguës prolongées (durant plus de 5 minutes) qui diffèrent du schéma habituel des crises chez les patients épileptiques.

Il ne doit être utilisé que par les parents/soignants lorsque le patient a reçu un diagnostic d'épilepsie et suit un traitement stable à base de médicaments antiépileptiques.

Pour les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré dans un établissement hospitalier où une surveillance est possible et où du matériel de réanimation est disponible. Consulter la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

#### 1.1. Pédiatrie

Enfants (0 à < 3 mois) : La sécurité et l'efficacité de BUCCOLAM chez les enfants âgés de 0 à moins de 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les données disponibles suggèrent que l'utilisation chez cette population est associée à des différences en matière de sécurité ou d'efficacité. L'utilisation de BUCCOLAM n'est pas autorisée pour cette population de patients. (Voir [7.1.3 Enfants, Enfants \(0 – < 3 mois\)](#); [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#))

Enfants (3 à < 6 mois) : Pour les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être uniquement administré dans un établissement hospitalier où une surveillance est possible et où du matériel de réanimation est disponible. (Voir [7.1.3 Enfants, Enfants \(3 – < 6 mois\)](#); [10.3 Pharmacocinétique, métabolisme](#))

Enfants (6 à < 18 ans) : le traitement peut être dispensé en milieu hospitalier ou par les parents/soignants. Dans le cas des parents/soignants, il ne doit être utilisé que lorsque le patient a reçu un diagnostic d'épilepsie et suit un traitement stable à base de médicaments antiépileptiques.

#### 1.2. Gériatrie

Personnes âgées (> 65 ans) : l'utilisation de BUCCOLAM n'est pas autorisée chez les personnes âgées. L'efficacité et l'innocuité de BUCCOLAM chez les patients âgés n'ont pas été établies. Les données disponibles suggèrent que l'utilisation du midazolam chez les personnes âgées est associée à des différences en termes d'innocuité ou d'efficacité. (Voir [4.1 Considérations posologiques](#); [7 Mises en garde et précautions, Chutes et fractures](#))

### 2. Contre-indications

BUCCOLAM (Solution buccale de midazolam) est contre-indiqué chez les patients ayant :

- une hypersensibilité connue à ce médicament ou aux benzodiazépines, ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).
- Myasthénie grave
- Insuffisance pulmonaire aiguë
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Bronchopneumopathie chronique obstructive sévère (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire](#))

- Glaucome aigu à angle fermé
- Insuffisance hépatique sévère

### 3. Encadré sur les Mises en garde et précautions importantes

- **Événements cardiorespiratoires graves**

Des événements cardiorespiratoires graves se sont produits. Ces effets comprennent une dépression respiratoire, une apnée, un arrêt respiratoire et/ou un arrêt cardiaque, pouvant parfois entraîner le décès.

- **Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation**

L'utilisation de benzodiazépines, y compris BUCCOLAM, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire BUCCOLAM.
- Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.
- BUCCOLAM doit être conservé de manière sécuritaire pour éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

- **Sevrage**

Les benzodiazépines, comme BUCCOLAM, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels lorsqu'ils sont administrés de façon continue ou répétée :

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de BUCCOLAM.
- Mettre fin au traitement par BUCCOLAM en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite (voir [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus](#)).

- **Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes**

L'utilisation concomitante de BUCCOLAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

### 4. Posologie et administration

#### 4.1. Considérations posologiques

- BUCCOLAM doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible.
- BUCCOLAM peut entraîner des signes et symptômes de sevrage ou des phénomènes de rebond après un arrêt brutal ou une réduction rapide de la dose. (voir [3 Encadré Mises en garde et précautions, Sevrage; 7 Mises en garde et précautions, Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus](#)). Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement, lequel doit être interrompu en réduisant

progressivement la posologie sous une surveillance étroite, même s'il n'est administré que pendant une courte durée.

- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- **Insuffisance rénale**  
Aucune modification posologique n'est nécessaire, mais BUCCOLAM doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, car l'élimination du midazolam peut être retardée et les effets prolongés (voir [7 Mises en garde et précautions, Rénal](#)).
- **Insuffisance hépatique**  
L'insuffisance hépatique réduit la clairance du midazolam, ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie terminale. Par conséquent, les effets cliniques peuvent être plus forts et prolongés. Il est donc recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux après l'administration de BUCCOLAM chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir [7 Mises en garde et précautions, Hépatique/Biliaire/Pancréatique](#)).

BUCCOLAM est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir [2 Contre-indications](#)).

- **Personnes âgées**  
Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 Mises en garde et précautions, Chutes et fractures](#)).

L'utilisation à long terme de midazolam doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les **doses standard** sont indiquées ci-dessous :

Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 à < 6 mois en milieu hospitalier	2.5 mg	Jaune
6 mois à < 1 an	2.5 mg	Jaune
1 mois à < 5 ans	5 mg	Bleue
5 ans à < 10 ans	7.5 mg	Violette
10 ans à < 18 ans	10 mg	Orange

Les soignants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise ne s'est pas arrêtée dans les 10 minutes suivant l'administration du midazolam, il faut appeler les urgences et remettre la seringue vide au professionnel de santé afin de lui fournir des informations sur la dose reçue par le patient.

En raison du risque de dépression respiratoire, une deuxième dose ou une dose supplémentaire en

cas de réponse insuffisante ou de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- **Population pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de 0 à < 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

- **Fréquence du traitement**

Il est recommandé que les patients ne soient pas traités par BUCCOLAM plus souvent qu'aux cinq jours et pas plus de cinq fois par mois. Si un patient nécessite une administration plus fréquente de BUCCOLAM pour la maîtrise de ses crises, son schéma thérapeutique devra être réévalué par le médecin. (Voir [7 mises en garde et précautions, Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus](#))

#### 4.4. Administration

Le guide d'administration et la brochure destinée aux patients peuvent être téléchargés sur le site Web [www.pendopharm.com](http://www.pendopharm.com).

##### Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

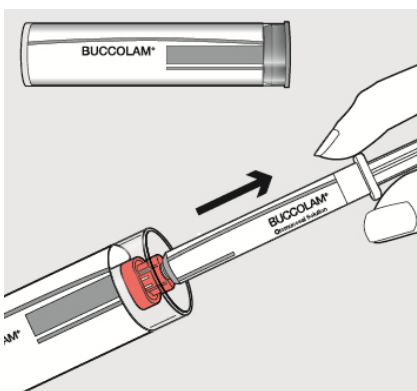
BUCCOLAM est destiné à un usage buccal et doit être administré uniquement à l'aide de la seringue orale (ne pas utiliser d'aiguilles ni de tubes). BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) n'est pas destiné à une utilisation intraveineuse ou à toute autre administration parentérale.

Avant utilisation, retirer le capuchon de la seringue pour administration orale pour éviter tout risque d'étouffement.

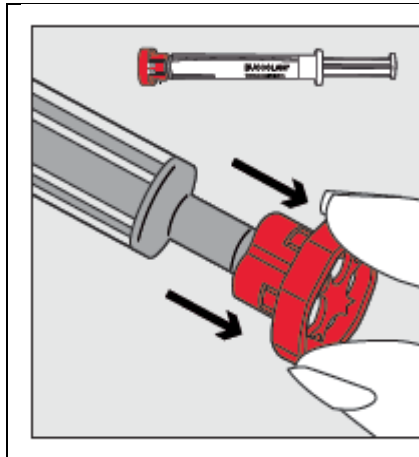
##### Administration de BUCCOLAM (solution buccale de midazolam)

BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) est destiné à une utilisation buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. Il faut éviter l'insertion laryngo-trachéale afin de prévenir toute aspiration accidentelle de la solution. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients de petite taille), environ la moitié de la dose doit être administrée lentement dans un côté de la bouche, puis l'autre moitié lentement dans l'autre côté.

##### Étape 1

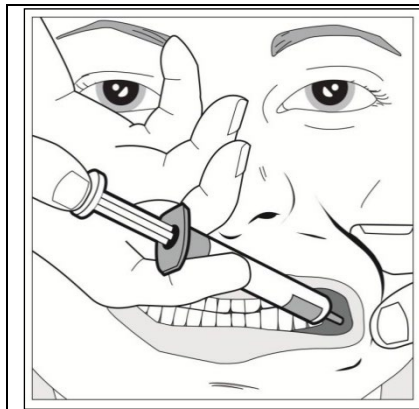
	<p>Tenir le tube en plastique et retirer le capuchon. Retirer la seringue du tube.</p>
---	--

## Étape 2



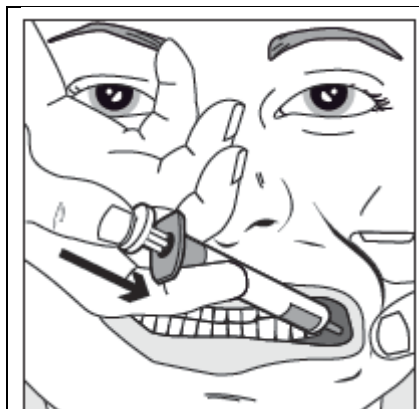
Retirer le capuchon rouge de l'embout de la seringue et le jeter de manière sécurisée.

## Étape 3



À l'aide du pouce et de l'index, pincer doucement la joue de l'enfant et la tirer vers l'arrière. Placer l'embout de la seringue à l'arrière de l'espace situé entre l'intérieur de la joue et la gencive inférieure.

## Étape 4



Appuyer lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce qu'il s'arrête.

La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue (cavité buccale).

Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients de petite taille), environ la moitié de la dose doit être administrée lentement dans un côté de la bouche, puis l'autre moitié lentement dans l'autre côté.

## 5. Surdosage

### Symptômes

Une surdose de midazolam peut mettre la vie en danger si le patient souffre d'une insuffisance respiratoire ou cardiaque préexistante, ou en cas d'association avec d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool).

Le surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par une dépression du système nerveux central allant de la somnolence au coma. Dans les cas bénins, les symptômes comprennent la somnolence, la confusion mentale, la sédation, la somnolence, une altération de la coordination, une diminution des réflexes et une léthargie. Dans les cas plus graves, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, un arrêt cardiorespiratoire, un coma et la mort.

### Traitement

En cas de surdosage par voie orale de midazolam, il convient de provoquer des vomissements (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient. Si le lavage gastrique ne présente aucun avantage, administrer du charbon activé afin de réduire l'absorption.

Le traitement du surdosage est identique à celui suivi en cas de surdosage par d'autres benzodiazépines. Une surveillance continue des signes vitaux, y compris un ECG, doit être immédiatement mise en place et des mesures de soutien général doivent être prises. Une attention immédiate doit être accordée au maintien d'une voie respiratoire adéquate et à l'assistance respiratoire. Si ce n'est déjà fait, une perfusion intraveineuse doit être mise en place et d'autres mesures doivent être prises pour assurer les soins intensifs. En cas d'hypotension, le traitement peut comprendre une perfusion intraveineuse, un repositionnement et d'autres mesures appropriées. Une réanimation cardio-pulmonaire peut être nécessaire. À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune information permettant de déterminer si la dialyse péritonéale, la diurèse forcée ou l'hémodialyse sont utiles dans le traitement du surdosage de midazolam.

Le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, est un antidote spécifique en cas de surdosage connu ou suspecté. (Pour les conditions d'utilisation, se reporter à la monographie du flumazénil).

La prudence est de mise lors de l'utilisation du flumazénil en cas de surdosage médicamenteux mixte et chez les patients épileptiques traités par des benzodiazépines.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

## 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Buccale	Solution, 2,5 mg / 0,5 mL, 5mg / 1 mL, 7,5 mg / 1,5 mL, 10mg / 2 mL	Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour injection.

### Description

3 mois à moins de 1 an : 2,5 mg / 0,5 mL dans une seringue ambrée de 1 mL, étiquetée en jaune

1 an à moins de 5 ans : 5 mg / 1 mL dans une seringue ambrée de 3 mL, étiquetée en bleu  
5 ans à moins de 10 ans : 7,5 mg / 1,5 mL dans une seringue ambrée de 3 mL, étiquetée en violet  
10 ans à moins de 18 ans : 10 mg / 2 mL dans une seringue ambrée de 3 mL, étiquetée en orange

BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) est un liquide transparent incolore. Toutes les concentrations sont fournies dans des seringues orales préremplies à usage unique de couleur ambrée. Chaque seringue orale est emballée individuellement dans un tube protecteur en plastique. BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) est disponible en boîtes contenant 2 et 4 seringues orales préremplies / tubes (de la même dose).

## 7. Mises en garde et précautions

Voir [l'encadré 3 sur les Mises en garde et précautions importantes](#).

### Généraux

**Utilisation concomitante avec des opioïdes :** L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment BUCCOLAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas (voir [l'encadré 3 sur les Mises en garde et précautions importantes, Risques de l'utilisation concomitante avec des opioïdes; 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire.

Si un médecin prend la décision d'administrer BUCCOLAM conjointement avec des opioïdes, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de BUCCOLAM plus faible que celle indiquée et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà BUCCOLAM, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 Surdose](#)).

Avisez les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque BUCCOLAM est utilisé conjointement avec des opioïdes.

Avertissez les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

**Utilisation concomitante avec d'autres benzodiazépines :** les patients affaiblis sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central (SNC) et, par conséquent, des doses plus faibles peuvent être nécessaires.

### Carcinogenèse et génotoxicité

Des études de toxicité de 24 mois (durée de vie) chez la souris et le rat ont révélé une activité carcinogène. La signification de ces résultats par rapport à l'utilisation peu fréquente du midazolam

chez l'humain est, à l'heure actuelle, inconnue. Le médecin doit donc tenir compte de ces résultats lorsqu'il utilise le midazolam. Voir les données concernant les animaux dans [16 Toxicologie non clinique](#).

## **Cardiovasculaires**

BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, car il peut entraîner une diminution de la clairance du midazolam.

Une attention particulière doit être accordée à la sélection des patients susceptibles d'être particulièrement sensibles aux réactions cardiaques et respiratoires indésirables. Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui prennent simultanément d'autres agents déprimeurs du système cardiorespiratoire sont également particulièrement sensibles aux effets indésirables. Il convient de garder à l'esprit qu'une baisse de la saturation en oxygène augmente le risque d'arythmies et d'autres événements potentiellement mortels chez les patients sensibles. Une supplémentation en oxygène doit être administrée aux patients âgés atteints d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique et aux patients gravement malades. (Voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire; 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Des événements cardiorespiratoires graves sont survenus après l'administration de midazolam. Ces effets comprennent une dépression respiratoire, une apnée, un arrêt respiratoire et/ou un arrêt cardiaque, pouvant parfois entraîner le décès. Il est donc nécessaire de respecter strictement les précautions et mises en garde recommandées lors de l'utilisation de ce médicament afin de minimiser l'incidence de ces réactions. (Voir 8 Effets indésirables)

Au cours des essais cliniques, peu de cas de dépression respiratoire ont été observés lors de l'administration de midazolam en solution buccale.

## **Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus**

L'utilisation de benzodiazépines, comme BUCCOLAM, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Le risque de toxicomanie augmente avec l'administration de doses plus élevées et une utilisation à plus long terme, mais peut également se produire à court terme. Le risque de toxicomanie est plus important chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcool).

- Discutez des risques liés au traitement par BUCCOLAM avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (y compris les options non pharmacologiques).
- Avant de prescrire BUCCOLAM, évaluez soigneusement les risques d'abus, de mauvaise utilisation et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de leur état de santé et de l'utilisation concomitante de médicaments. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, BUCCOLAM ne doit être administré que si cela est jugé médicalement nécessaire, en faisant preuve d'une extrême prudence et en exerçant une surveillance étroite.
- BUCCOLAM doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace et pendant la durée la plus

courte possible.

- Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter les signes et symptômes de mauvais usage et d'abus. Si l'on soupçonne un trouble lié à la consommation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter vers un programme de traitement de la toxicomanie, le cas échéant.

BUCCOLAM n'est pas recommandé en traitement anticonvulsivant quotidien ou chronique en raison du risque de développement d'une dépendance physique et/ou d'une tolérance au midazolam.

L'utilisation quotidienne chronique du midazolam peut accroître la fréquence et/ou la gravité des crises de grand mal, nécessitant l'augmentation de la dose de l'anticonvulsivant régulier. Dans de tels cas, l'arrêt brutal du midazolam administré de façon chronique peut également être associé à une augmentation temporaire de la fréquence et/ou de la gravité des convulsions et d'autres symptômes de sevrage. (Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Fréquence du traitement](#)).

**Sevrage** : L'arrêt brutal ou la réduction rapide de la dose de benzodiazépines, telles que BUCCOLAM, peut entraîner des signes et symptômes de sevrage, allant de légers à graves, voire mortels. Il existe d'autres facteurs qui peuvent précipiter le sevrage, comme le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à action brève, la diminution du taux sanguin de médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage est plus élevé avec des dosages plus élevés et/ou une utilisation prolongée, mais peut se produire avec une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament et se produisent même en cas de réduction progressive de la dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme les symptômes sont souvent similaires à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels comprennent la catatonie, le delirium tremens, la dépression, les effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), les idées homicides, la manie, la psychose, les crises convulsives (notamment l'état de mal épileptique) et les idées et comportements suicidaires.

Les autres symptômes de sevrage sont les suivants : crampes abdominales, troubles cognitifs, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, maux de tête, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également une possibilité d'anxiété de rebond ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement, lequel doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite, même s'il n'est administré que pendant une courte durée.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Informez les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à un changement de médicament.
- Soulignez l'importance de consulter un professionnel de la santé afin d'interrompre le

traitement en toute sécurité.

- Les patients qui présentent des signes et des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un médecin.

(Voir [l'encadré 3 sur les Mises en garde et précautions importantes, Toxicomanie, Abus et mauvaise utilisation, Sevrage; 4.1 Considérations posologiques](#))

### **Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses**

Les patients recevant BUCCOLAM ne doivent pas s'adonner à des activités dangereuses nécessitant une vigilance mentale totale (par exemple, l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule à moteur) jusqu'à ce que les effets du médicament, tels que la somnolence, aient disparu. Les patients doivent également être avertis de ne pas consommer d'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC jusqu'à ce que les effets du midazolam aient disparu.

### **Chutes et fractures**

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis.

### **Troubles généraux et conditions liées au site d'administration**

Des réactions paradoxales aux benzodiazépines, y compris au midazolam, ont été rapportées. Celles-ci comprennent l'anxiété, l'agitation, les convulsions/crises épileptiques, l'excitation, les hallucinations, l'hostilité, l'agressivité, les mouvements myocloniques/toniques, la rage, l'excitation sexuelle, les troubles du sommeil/l'insomnie.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Le midazolam peut s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car ceux-ci présentent des modifications de la demi-vie d'élimination, du volume de distribution et de la clairance totale. (Voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **Immunitaire**

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves ont été rapportées lors de l'utilisation de benzodiazépines. Des cas d'angioedème touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été rapportés chez des patients après la prise de la première dose ou de doses ultérieures de benzodiazépines. Certains patients prenant des benzodiazépines ont présenté des symptômes supplémentaires tels qu'une dyspnée, une sensation d'étranglement ou des nausées et vomissements. Certains patients ont dû recevoir des soins médicaux aux urgences. Si l'angioedème touche la langue, la glotte ou le larynx, une obstruction des voies respiratoires peut survenir et entraîner la mort. Les patients qui développent un angioedème après un traitement par une benzodiazépine ne doivent pas reprendre ce médicament.

### **Musculo-squelettique**

**Myasthénie :** Les patients myasthéniques présentent un risque de décompensation respiratoire en cas d'administration d'une substance ayant des propriétés dépressives sur le SNC et/ou myorelaxantes. Toutefois, les patients myasthéniques présentant une insuffisance respiratoire établie auront besoin d'une ventilation mécanique. Une surveillance attentive des patients est recommandée.

## Neurologique

Il a été démontré que le midazolam provoque une amnésie antérograde liée à la dose, une altération ou une absence de souvenir des événements suivant l'administration du médicament.

## Ophtalmologique

Les benzodiazépines telles que le midazolam sont contre-indiquées chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé. Le midazolam a diminué la pression intraoculaire chez des sujets sans maladie oculaire, mais n'a pas empêché les augmentations provoquées par la succinylcholine ou l'intubation endotrachéale. Les patients atteints de glaucome n'ont pas été étudiés.

## Rénal

Le midazolam peut s'accumuler chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, car ceux-ci présentent des modifications de la demi-vie d'élimination, du volume de distribution et de la clairance totale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)). Il convient donc d'administrer le midazolam avec prudence chez ces patients.

## Santé reproductive

Voir [7.1.1 Femme enceintes](#)

- **Fertilité**

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'altération de la fertilité (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'administration du midazolam chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal avec d'autres agents anxiolytiques-sédatifs ont suggéré un risque accru de malformations congénitales. (Voir [7.1.1 Femme enceintes](#)).

## Appareil respiratoire

Le midazolam doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique qui présentent une altération de la fonction respiratoire liée à un processus pathologique coexistant (p. ex., asthme, pneumonie) parce que le midazolam peut ralentir encore plus la respiration.

### 7.1. Populations particulières

#### 7.1.1. Femme enceintes

La sécurité pendant la grossesse n'a pas été établie. Plusieurs études ont suggéré un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation de certaines benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse. Les données sur l'utilisation du midazolam chez les femmes enceintes sont limitées. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet tératogène en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction, mais une fœtotoxicité a été observée chez l'humain, comme avec d'autres benzodiazépines. Aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible pour les deux premiers trimestres de la grossesse.

L'administration de doses élevées de midazolam au cours du dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail a été associée à des effets indésirables chez la mère ou le fœtus (risque d'aspiration de liquides et du contenu de l'estomac pendant le travail chez la mère, irrégularités du rythme

cardiaque fœtal, hypotonie, mauvaise succion, hypothermie et dépression respiratoire chez le nouveau-né).

Le midazolam peut être utilisé pendant la grossesse si cela est clairement nécessaire. Le risque pour les nouveau-nés doit être pris en compte en cas d'administration de midazolam au cours du troisième trimestre de la grossesse.

#### **7.1.2. Allaitement**

Le midazolam est excrété en faibles quantités (0,6 %) dans le lait maternel. Il est recommandé aux femmes qui allaitent d'interrompre l'allaitement pendant 24 heures après l'administration de midazolam.

#### **7.1.3. Enfants**

Enfants (0 à < 3 mois) : L'innocuité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de 0 à 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Les données disponibles suggèrent que l'utilisation chez les prématurés et les nouveau-nés est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

Certaines données suggèrent que chez les prématurés extrêmes, le midazolam pourrait avoir un impact sur la maturation cérébrale, plus précisément sur le développement de l'hippocampe, et serait corrélé à des déficits de la mémoire de travail chez les enfants d'âge scolaire. Cette hypothèse est également étayée par des données non cliniques chez les rongeurs (voir [16 Toxicologie non clinique, Toxicologie juvénile](#)).

Enfants (3 à < 6 mois) : Compte tenu du rapport métabolite/médicament parent plus élevé chez les jeunes enfants, une dépression respiratoire retardée due à des concentrations élevées de métabolites actifs dans le groupe d'âge des 3 à 6 mois ne peut être exclue (voir [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)). Par conséquent, l'utilisation de BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) chez les enfants âgés de 3 à 6 mois doit être limitée à une utilisation sous la surveillance d'un professionnel de santé, dans un environnement où la fonction respiratoire peut être surveillée et où un équipement de réanimation et d'assistance respiratoire est disponible.

#### **7.1.4. Personnes âgées**

L'efficacité et l'innocuité de BUCCOLAM (solution buccale de midazolam) chez les patients âgés n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de BUCCOLAM n'est pas autorisée pour cette population.

Les patients âgés ou affaiblis peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficience cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez les personnes âgées.

Les doses de midazolam par voie buccale doivent être réduites chez les patients âgés et affaiblis. La récupération complète après l'administration de midazolam chez ces patients peut prendre plus de temps.

Les patients âgés atteints d'une maladie chronique et ceux qui prennent simultanément d'autres agents dépresseurs du système cardiorespiratoire sont également particulièrement sensibles aux effets indésirables. Il convient de garder à l'esprit qu'une baisse de la saturation en oxygène augmente le risque d'arythmies et d'autres événements potentiellement mortels chez les patients sensibles. Une supplémentation en oxygène doit être administrée aux patients âgés atteints d'une maladie

respiratoire ou cardiaque chronique et aux patients gravement malades. (Voir [7 Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire; Appareil respiratoire](#))

## 8. Effets indésirables

### 8.1. Aperçu des effets indésirables

Les mêmes effets indésirables décrits pour d'autres produits contenant du midazolam doivent être pris en compte lors du traitement par BUCCOLAM.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables signalés lors de l'administration de midazolam par voie buccale à des enfants dans le cadre d'études cliniques.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit :

Très fréquent :  $\geq 1/10$

Fréquent :  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

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

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

Très rare :  $< 1/10\ 000$

Inconnu : impossible à estimer à partir des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Classe de système organique	Fréquence : Effet indésirable
Troubles cardiaques	Très fréquent : Augmentation de la pression artérielle moyenne*, diminution de la pression artérielle moyenne*, hypotension*, augmentation du pouls*, diminution du pouls*  Très rare : Bradycardie*, arrêt cardiaque*, vasodilatation*
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent : Nausées* et émèse/vomissements*  Peu fréquent : Hoquets*  Très rare : Constipation*, bouche sèche*
Troubles généraux liés au site d'administration	Très rare : Fatigue*, hoquet*
Troubles du système nerveux	Fréquent : Somnolence*, vertiges*, sédation excessive*, maux de tête*, sédation, somnolence, baisse du niveau de conscience, dépression respiratoire  Très rare : Amnésie antérograde*, ataxie*, convulsions*, réactions paradoxales*, léthargie*
Troubles psychiatriques	Fréquent :

Classe de système organique	Fréquence : Effet indésirable
	Agitation*, confusion*, hallucination*  Très rare : Agressivité*, colère*, état confusionnel*, humeur euphorique*, hostilité*, troubles moteurs*, agression physique*
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Très fréquent : Apnée*, diminution de la fréquence respiratoire*, augmentation de la fréquence respiratoire/tachypnée*  Fréquent : Obstruction des voies respiratoires*, Toux*, Dépression respiratoire*  Très rare : Dyspnée*, laryngospasme*, arrêt respiratoire*
Troubles cutanés et sous-cutanés	Peu fréquent : Prurit, éruption cutanée et urticaire

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

#### Description de certains effets indésirables

Une augmentation du risque de chutes et de fractures a été observée chez les personnes âgées utilisant des benzodiazépines. Les incidents potentiellement mortels sont plus susceptibles de se produire chez les personnes présentant une insuffisance respiratoire ou une fonction cardiaque altérée préexistante, en particulier lorsque des doses élevées sont administrées (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

### **8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, les fréquences des effets indésirables observées dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les fréquences observées dans la pratique clinique et ne doivent pas être comparées aux fréquences rapportées dans les essais cliniques d'un autre médicament.

#### **8.2.1. Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

Des études cliniques publiées montrent que le midazolam par voie buccale a été administré à 505 enfants souffrant de convulsions. Une dépression respiratoire survient dans jusqu'à 5 % des cas, bien qu'il s'agisse d'une complication connue des convulsions et qu'elle soit également liée à l'utilisation du midazolam. Un épisode de prurit a peut-être été attribué à l'utilisation du midazolam par voie buccale.

#### **8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les mêmes effets indésirables décrits pour d'autres produits contenant du midazolam doivent être pris en compte lors du traitement par BUCCOLAM. La liste ci-dessous provient d'autres produits pharmaceutiques contenant du midazolam et a été rapportée chez des adultes. Toutefois, il convient de tenir compte du fait que des observations similaires ont été faites chez des patients pédiatriques.

Les autres effets indésirables survenant à une fréquence plus faible, généralement inférieure à 1 %, sont énumérés ci-dessous.

**Blessures, empoisonnement et complications liées à l'administration** : sensation de froid lors de l'injection du médicament et sensation de fraîcheur dans le bras pendant la perfusion.

**Troubles cardiaques** : contractions ventriculaires prématurées, bigéminisme, épisode vasovagal, bradycardie, tachycardie et rythme nodal.

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : érythème, éruption cutanée, prurit et urticaire

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : oreilles bouchées et perte d'équilibre.

**Troubles du système immunitaire** : réactions allergiques, y compris choc anaphylactique.

**Troubles du système nerveux** : nervosité, agitation, anxiété, tendance à la dispute, agressivité, insomnie, cauchemars; sédation profonde, sédation prolongée, sédation excessive, désorientation, troubles de l'élocution, délire au réveil, agitation au réveil, réveil prolongé après l'anesthésie, rêves au réveil; dysphorie, euphorie, amnésie antérograde, étourdissements, sensation de malaise; tremblements, contractions musculaires, spasmes et activité musculaire spontanée anormale, mouvements toniques/cloniques, mouvements athétosiques; ataxie.

**Troubles gastro-intestinaux** : goût acide, salivation excessive, haut-le-cœur et maux de dents.

**Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs** : raideur musculaire.

**Troubles oculaires** : vision trouble, dipopie, nystagmus, troubles visuels, difficulté à fixer les yeux, pupilles en pointe, mouvements cycliques des paupières.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : bâillements, laryngospasme, bronchospasme, dyspnée, respiration superficielle, hyperventilation, respiration sifflante, arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, apnée, hypoxie et désaturation en oxygène.

### **8.3.1. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants**

Les mêmes effets indésirables décrits pour d'autres produits contenant du midazolam doivent être pris en compte lors du traitement par BUCCOLAM. La liste ci-dessous provient d'autres produits pharmaceutiques contenant du midazolam.

La liste suivante répertorie d'autres effets secondaires signalés. Cette liste n'est pas exhaustive.

**Blessures, empoisonnement et complications liées à l'administration** : sédation excessive.

**Cardiovasculaire** : hypotension, bradycardie, arrêt cardiaque/cardio-pulmonaire.

**Troubles du système nerveux** : convulsions, convulsions toniques/cloniques, convulsions cérébrales, léthargie. Les convulsions sont survenues principalement chez les nouveau-nés (âgés de moins de 4 mois) et/ou les enfants ayant des antécédents de convulsions.

**Troubles généraux et conditions liées au site d'administration** : manque d'efficacité, réponse paradoxale, diminution de la réponse thérapeutique.

**Troubles hépatobiliaires** : des élévations isolées de certains paramètres de la fonction hépatique, par exemple l'AST (SGOT), l'ALT (SGPT), la phosphatase alcaline et la bilirubine totale, ainsi que des modifications isolées des protéines totales et de l'albumine, ont été rapportées.

**Troubles psychiatriques** : syndrome de sevrage, réaction combative, agitation, hallucinations.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, apnée, hypoxie, désaturation en oxygène.

#### 8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

**Troubles du système immunitaire** : réaction anaphylactique (fréquence inconnue)

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : angioœdème (fréquence inconnue)

**Blessures, empoisonnement et complications liées à l'administration** : On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées et les patients affaiblis.

**Toxicomanie/sevrage** : Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines. Des symptômes graves et potentiellement mortels ont été signalés. (Voir [l'encadré 3 sur les Mises en garde et précautions importantes, Toxicomanie, Abus et mauvaise utilisation](#); [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus](#))

### 9. Interactions médicamenteuses

#### 9.1. Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de BUCCOLAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

(Voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités, Risques de l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#))

L'effet des inhibiteurs du CYP3A4 peut être plus important chez les nourrissons, car une partie de la dose administrée par voie buccale est probablement avalée et absorbée dans le tractus gastro-intestinal.

#### 9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de barbituriques, d'alcool, d'opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC augmente le risque d'apnée et peut contribuer à un effet excessif et/ou prolongé du médicament.

Le midazolam est métabolisé par le CYP3A4. Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et, par conséquent, les effets du midazolam, ce qui nécessite d'ajuster la posologie en conséquence. Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 sont plus prononcées pour le midazolam administré par voie orale que pour le midazolam administré par voie buccale ou parentérale, car les enzymes CYP3A4 sont également présentes dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Après administration par voie buccale, seule la clairance systémique sera affectée. Après une dose unique de midazolam administrée par voie buccale, l'inhibition du CYP3A4 aura un effet mineur

sur l'effet clinique maximal, mais la durée de l'effet pourra être prolongée. Il est donc recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec un inhibiteur du CYP3A4, même après une dose unique.

### 9.3. Interactions médicament-comportement

L'alcool (y compris les médicaments contenant de l'alcool) peut renforcer considérablement l'effet sédatif du midazolam et augmenter le risque d'apnée. La consommation d'alcool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (voir [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, Tolérance et/ou Risque d'abus; Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses](#)).

### 9.4. Interactions médicament – médicament

BUCCOLAM produit un effet dépresseur additif sur le SNC lorsqu'il est administré en association avec de l'alcool, des antihistaminiques, des anticonvulsivants ou des médicaments psychotropes qui peuvent eux-mêmes produire une dépression du SNC.

Les médicaments répertoriés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas d'interactions médicamenteuses ou des études, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction.

**Tableau 2 – Interactions médicamenteuses établies ou potentielles**

Nom propre/nom commun	Effet	Commentaire clinique
Itraconazole/ Fluconazole/ Voriconazole /Pasocanazole/ Kétoconazole	<p>Inhibiteurs du CYP3A4 :</p> <p>le fluconazole et l'itraconazole ont tous deux augmenté de 2 à 3 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux, associées à une augmentation de la demi-vie terminale de 2,4 fois pour l'itraconazole et de 1,5 fois pour le fluconazole.</p> <p>Le voriconazole a multiplié par 3 l'exposition au midazolam intraveineux, tandis que sa demi-vie d'élimination a été multipliée par environ 3.</p> <p>Le posaconazole a multiplié par environ 2 les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux.</p> <p>Le kétoconazole a multiplié par 5 les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux, tandis que la demi-vie terminale a été multipliée par environ 3.</p>	<p>Les doses bolus de midazolam administrées pour une sédation de courte durée n'ont pas renforcé l'effet du midazolam de manière cliniquement significative par l'itraconazole et le fluconazole, et il n'est pas nécessaire de réduire la posologie.</p> <p>Il est recommandé de surveiller les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec un inhibiteur du CYP3A4 après une dose unique.</p>

Nom propre/nom commun	Effet	Commentaire clinique
Érythromycine/ Clarithromycine/	<p>Inhibiteurs du CYP3A4 :</p> <p>L'érythromycine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux d'environ 1,6 à 2 fois, associée à une augmentation de la demi-vie terminale du midazolam de 1,5 à 1,8 fois.</p> <p>La clarithromycine a augmenté les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux jusqu'à 2,5 fois, associée à une augmentation de la demi-vie terminale de 1,5 à 2 fois.</p>	<p>Il est recommandé de surveiller les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec un inhibiteur du CYP3A4 après une dose unique.</p>
Rifampicine, carbamazépine	<p>Inducteur du CYP3A4 :</p> <p>Une dose unique quotidienne de 600 mg de rifampicine pendant 7 jours a réduit d'environ 60 % les concentrations plasmatiques de midazolam administré par voie intraveineuse. La demi-vie terminale a diminué d'environ 50 à 60 %.</p>	<p>Un ajustement de la dose de midazolam doit être envisagé chez les patients traités par rifampicine.</p>
Saquinavir/ritonavir	<p>L'administration concomitante avec des inhibiteurs de protéase (par exemple, le saquinavir et d'autres inhibiteurs de protéase du VIH) peut entraîner une augmentation importante de la concentration de midazolam.</p> <p>L'administration concomitante d'une dose intraveineuse unique de 0,05 mg/kg de midazolam après 3 ou 5 jours de traitement par le saquinavir (1 200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires sains a réduit la clairance du midazolam de 56 % et augmenté la demi-vie d'élimination de 4,1 à 9,5 heures. Seuls les effets subjectifs du midazolam (échelles visuelles analogiques avec la rubrique « effet global du médicament ») ont été intensifiés par le saquinavir.</p> <p>Lors de l'administration concomitante avec du lopinavir potentialisé par le ritonavir, les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux ont augmenté de 5,4 fois, associées à une augmentation similaire de la demi-vie terminale.</p>	<p>La surveillance des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée lors de l'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du VIH, même après une seule dose.</p>

Nom propre/nom commun	Effet	Commentaire clinique
Phénytoïne/ Valproate sodique	<p>L'administration concomitante avec le midazolam peut entraîner une sédation accrue ou une dépression respiratoire ou cardiovasculaire. Le midazolam peut interagir avec d'autres médicaments métabolisés par le foie, par exemple la phénytoïne, entraînant une potentialisation.</p> <p>Le déplacement du midazolam de ses sites de liaison plasmatiques par le valproate sodique peut augmenter la réponse au midazolam.</p>	Il est recommandé de surveiller les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec la phénytoïne et/ou un inhibiteur du valproate sodique après une dose unique
Cimetidine/Ranitidine/ Oméprazole	<p>Inhibiteurs du CYP3A4 :</p> <p>Il a été démontré que la cimétidine, la ranitidine et l'oméprazole réduisent la clairance du midazolam et d'autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs effets.</p>	Il est recommandé de surveiller les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec un inhibiteur du CYP3A4 après une dose unique.
Diltiazem/Vérapamil	<p>Inhibiteurs du CYP3A :</p> <p>Il a été démontré que diltiazem et le vérapamil réduisent la clairance du midazolam et d'autres benzodiazépines et peuvent potentialiser leurs effets.</p> <p>Une dose unique de diltiazem a augmenté les concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux d'environ 25 % et la demi-vie terminale a été prolongée de 43 %.</p>	Il est recommandé de surveiller les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec un inhibiteur du CYP3A4 après une dose unique.
Lévodopa	Le midazolam peut entraîner une inhibition de la lévodopa chez certaines personnes.	La surveillance des effets cliniques de la lévodopa est recommandée lors de l'utilisation concomitante, même après une seule dose.
Baclofène/ Pancuronium	Le midazolam peut potentialiser les effets des myorelaxants, avec une augmentation des effets dépresseurs sur le SNC. Des données préliminaires, obtenues auprès d'un petit nombre de sujets, révèlent que le midazolam semble potentialiser l'effet du pancuronium.	La surveillance des effets cliniques est recommandée lors de l'utilisation concomitante, même après une seule dose.

Nom propre/nom commun	Effet	Commentaire clinique
Xanthine	Le métabolisme du midazolam et d'autres benzodiazépines est accéléré par les xanthines.	Un ajustement de la dose de midazolam peut être envisagé en fonction de la réponse clinique.
Atorvastatine	Inhibiteur du CYP3A4 : Une augmentation de 1,4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam intraveineux a été observée par rapport au groupe témoin.	Il est recommandé de surveiller les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'utilisation du midazolam en association avec un inhibiteur du CYP3A4 après une dose unique.

### 9.5. Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse réduit la clairance du midazolam et potentialise son action.

### 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis a diminué les concentrations plasmatiques de midazolam d'environ 20 à 40 %, associées à une diminution de la demi-vie terminale d'environ 15 à 17 %. Selon l'extrait spécifique de millepertuis, l'effet inducteur du CYP3A4 peut varier.

### 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux essais de laboratoire n'a été établie.

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1. Mode d'action

Le midazolam est un dérivé du groupe imidazobenzodiazépine. La base libre est une substance lipophile peu soluble dans l'eau. L'azote basique en position 2 du système cyclique imidazobenzodiazépine permet au midazolam de former un sel chlorhydrate soluble dans l'eau avec des acides, produisant une solution stable adaptée à l'administration par voie buccale. Le midazolam se lie à des concentrations nanomolaires aux sites récepteurs stéréospécifiques à haute affinité pour les benzodiazépines dans le cerveau des mammifères. Ces sites récepteurs sont fonctionnellement couplés aux sites de reconnaissance du GABA et aux sites liés aux canaux chlorure. Le midazolam diminue le taux de guanosine monophosphate (GMP) cyclique dans le cervelet. Les effets pharmacologiques du midazolam sur le SNC peuvent être inversés par le flumazénil (Ro 15-1788), un antagoniste spécifique des benzodiazépines.

### 10.2. Pharmacodynamique

Le midazolam agit rapidement et son effet est de courte durée. Le midazolam possède tous les effets pharmacologiques des benzodiazépines, à savoir qu'il est sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, anxiolytique, myorelaxant et amnésique. De plus, le midazolam renforce l'inhibition GABAergique, diminue la fréquence de décharge des neurones individuels, diminue le taux métabolique cérébral en oxygène, diminue le débit sanguin cérébral, augmente le temps de survie des souris dans un milieu

hypoxique et induit une amnésie dans le paradigme d'évitement passif. Selon la voie d'administration et la dose utilisée, le midazolam peut produire des effets sédatifs-hypnotiques ou induire une anesthésie. L'administration de midazolam peut souvent être suivie d'une amnésie antérograde.

### 10.3. Pharmacocinétique

**Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques pour la posologie recommandée chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 18 ans, d'après une étude pharmacocinétique menée auprès d'une population**

	Âge	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	T <sub>max</sub>	t <sub>1/2</sub> (h)	CL*(L/h)	V <sub>d</sub> *(L)
<b>2,5 mg</b>	3 m – ≤ 6 m	137	274	20,0	5,68	13,9	55,8
<b>2,5 mg</b>	>6 m – < 1 an	97	147	18,0	3,62	18,2	61,3
<b>5 mg</b>	1 an – < 5 ans	133	239	21,5	3,14	31,0	81,1
<b>7,5 mg</b>	5 ans – < 10 ans	96	179	26,3	2,10	44,0	105,4
<b>10 mg</b>	10 ans – < 18 ans	86	186	28,3	1,92	56,0	130,6

\* Paramètre moyen de la population à des âges médians représentatifs (c'est-à-dire 4,5 mois, 9 mois, 3 ans, 7,5 ans et 14 ans).

#### Absorption

Après administration par voie buccale, le midazolam est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 minutes chez les enfants. La biodisponibilité absolue du midazolam par voie buccale est d'environ 75 % chez les adultes. La biodisponibilité du midazolam par voie buccale a été estimée à 87 % chez les enfants atteints de paludisme grave et de convulsions.

#### Distribution

Le midazolam est hautement lipophile et se distribue largement. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration par voie buccale est estimé à 5,3 L/kg.

Environ 97 % du midazolam est lié aux protéines plasmatiques. La majeure partie de la liaison aux protéines plasmatiques est due à l'albumine. Le passage du midazolam dans le liquide céphalo-rachidien est lent et insignifiant. Chez l'être humain, il a été démontré que le midazolam traverse lentement le placenta et passe dans la circulation fœtale. De petites quantités de midazolam sont présentes dans le lait maternel.

#### Métabolisme

Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransformation. Le midazolam est hydroxylé par le CYP3A4 en métabolites pharmacologiquement actifs, mais moins puissants, le 1-hydroxy midazolam et le 4-hydroxy midazolam. Après administration par voie buccale chez les enfants, le rapport entre l'aire sous la courbe du 1-hydroxy midazolam et celle du midazolam est de 0,46.

Dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations de métabolites se sont révélées plus élevées chez les patients pédiatriques plus jeunes (< 6 mois) que chez les patients plus âgés.

#### Excrétion

La clairance plasmatique du midazolam chez les enfants après administration par voie buccale est de

30 mL/kg/min. Les demi-vies d'excrétion initiale et terminale sont respectivement de 27 et 204 minutes. Le midazolam est principalement excrété par voie rénale (60 à 80 % de la dose injectée) et récupéré sous forme de midazolam alpha-hydroxy glucuronidé. Moins de 1 % de la dose est récupérée dans l'urine sous forme de produit médicamenteux inchangé.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** Chez les nouveau-nés et les enfants gravement malades, la demi-vie du midazolam est considérablement prolongée et sa clairance réduite par rapport aux adultes en bonne santé ou à d'autres groupes d'enfants. Il n'est pas possible de déterminer si ces différences sont dues à l'âge, à l'immaturation des fonctions organiques ou des voies métaboliques, à une maladie sous-jacente ou à une débilité.
- **Personnes âgées** Les patients âgés ont une demi-vie d'excrétion plus longue pour le midazolam et ses métabolites, ce qui peut entraîner une exposition prolongée au médicament. Les patients âgés peuvent présenter une altération de la distribution du médicament, une diminution de la fonction hépatique et/ou rénale, et les sujets âgés de plus de 55 ans peuvent être particulièrement sensibles.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** Les femmes enceintes en travail actif atteignent des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées, un volume de distribution plus faible et une clairance plus faible que les femmes enceintes subissant une césarienne ou les patientes gynécologiques non enceintes. Lorsqu'il est administré immédiatement avant une césarienne, le midazolam peut provoquer une dépression respiratoire chez le nourrisson.

Chez l'être humain et les animaux, il a été démontré que le midazolam traverse le placenta et passe dans la circulation fœtale. Les données cliniques indiquent que le midazolam est excrété dans le lait maternel. Après administration par voie orale, de faibles concentrations de midazolam ont pu être détectées pendant de courtes périodes. Des concentrations mesurables de midazolam ont été trouvées dans le sérum veineux maternel, le sérum veineux et artériel ombilical et le liquide amniotique, indiquant un transfert placentaire du médicament chez l'être humain. Quinze à soixante minutes après l'administration intramusculaire de 0,05 mg/kg de midazolam, les concentrations sériques dans le sang veineux et artériel ombilical étaient inférieures aux concentrations sériques maternelles.

- **Insuffisance cardiaque** La demi-vie d'excrétion est plus longue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive que chez les sujets sains (voir [7 Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire](#)).
- **Exposition après une deuxième dose au cours de la même crise** Les données d'exposition simulée montrent que l'ASC globale double approximativement lorsqu'une deuxième dose est administrée 10, 30 et 60 minutes après la première dose. Une deuxième dose administrée 10 minutes plus tard entraîne une augmentation significative de la  $C_{max}$  moyenne, qui est multipliée par 1,9. Au bout de 30 et 60 minutes, une distribution significative du midazolam s'est déjà produite et, par conséquent, l'augmentation de la  $C_{max}$  moyenne est moins prononcée; respectivement de 1,5 à 1,7 et de 1,3 à 1,4 fois (voir [4 Posologie et administration](#)).
- **Insuffisance hépatique** La demi-vie d'excrétion chez les patients cirrhotiques peut être plus longue et la clairance plus faible que chez les volontaires sains (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

- **Insuffisance rénale** La demi-vie d'excrétion chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique est semblable à celle observée chez les volontaires sains. La demi-vie d'excrétion du midazolam est prolongée jusqu'à six fois chez les patients gravement malades (voir [7 Mises en garde et précautions](#)).

Conservation, stabilité et mise au rebut Conserver à température ambiante (15 et 30 °C). Conserver la seringue orale dans son tube protecteur en plastique.

BUCCOLAM doit être conservé de manière sécuritaire pour éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Ne pas réfrigérer ni congeler.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux dispositions locales en vigueur.

## Partie 2 : Informations scientifiques

### 13. Informations pharmaceutiques

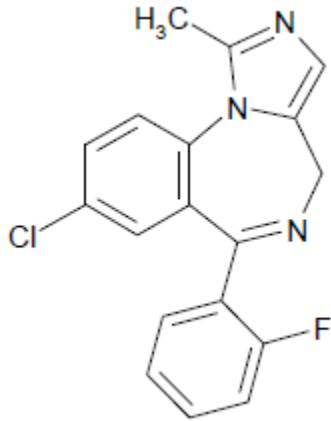
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : midazolam

Nom chimique : 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H-imidazo [1,5- $\alpha$ ] [1,4] benzodiazépine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub> (325,8 g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche à jaune. Pratiquement insoluble dans l'eau; très soluble dans l'acétone et l'éthanol; soluble dans le méthanol. Le sel chlorhydrate du midazolam, qui se forme in situ, est soluble dans les solutions aqueuses. Intervalle de fusion : entre 161 et -164°C.

Norme pharmaceutique : Ph. Eur.

### 14. Essais cliniques

L'efficacité/l'efficience de BUCCOLAM dans le traitement des crises convulsives aiguës durant plus de 5 minutes a été confirmée par l'ensemble des données issues d'essais cliniques randomisés contrôlés (ECR) décrits dans la littérature et par les données issues de l'expérience acquise sur le marché international. Au total, 510 patients pédiatriques ont été exposés à des doses de midazolam buccal comprises entre 0,2 et 0,5 mg/kg dans 8 essais cliniques randomisés (ECR) publiés.

### 15. Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

### 16. Toxicologie non clinique

#### Toxicologie générale :

Chez les chiens beagle, une dose unique de maléate de midazolam administrée par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg a entraîné une relaxation musculaire, une salivation, une ataxie, une incapacité à se tenir debout, des mouvements de nage, une perte du réflexe de placement, une apparence hébétée, un comportement désorienté, des vomissements et une sédation, correspondant à des doses équivalentes chez l'humain (DEH) allant de 10 à 20 fois les doses prévues en fonction de l'âge et du

poids chez les enfants.

Administration intraveineuse subchronique de midazolam chez le rat (1,0, 2,5 ou 6 mg/kg/jour pendant 5 semaines), chez le chien (1,0 ou 6,0 mg/kg/jour pendant 5 semaines) et chez le lapin (1,5 ou 5,0 mg/kg/jour pendant 2 semaines) a entraîné une sédation et une ataxie, ainsi qu'une diminution de l'activité motrice, une perte du réflexe de redressement, une relaxation musculaire et une hypnose chez le lapin.

Une étude de toxicité d'un an chez des chiens beagle (1,0, 7,0 ou 45 mg/kg/jour, par voie orale, neuf/sexe/groupe) a entraîné une diminution du gain de poids chez les chiens. Les effets cliniques liés au traitement comprenaient une dépression du SNC et certains changements comportementaux, qui ont tous deux diminué après quelques semaines de traitement. Les taux de gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) ont augmenté et le poids du foie a augmenté de manière dose-dépendante, tandis que les taux sériques de phosphatase alcaline étaient élevés dans le groupe recevant 45 mg/kg/jour. L'examen microscopique du foie a révélé les anomalies suivantes : hypertrophie des cellules parenchymateuses, altération de la coloration cytoplasmique, granules jaune-brun dans les cellules parenchymateuses et tourbillons de matière éosinophile. Ces changements sont revenus à la normale chez 3 des 4 chiens à la fin de la période de récupération de 14 semaines.

### **Génotoxicité**

Dans le test d'Ames, avec et sans activation métabolique, utilisant cinq souches de Salmonella typhimurium : TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 100 et TA 98, les résultats ont été négatifs à des concentrations de 50, 100 et 500 mcg de midazolam par plaque. Une concentration de 750 mcg/plaque s'est avérée trop toxique pour les bactéries et n'a pas pu être évaluée.

Le midazolam a augmenté la dislocation chromosomique en métaphase dans les cellules immortalisées Don : Wg3h à une concentration de 37,5 mcg/mL et plus, et a induit une aberration chromosomique cytotoxique (lacunes chromatidiques, délétions chromatidiques et lacunes chromosomiques) dans les cellules CHE-3N à une concentration de 5 mcg/mL.

### **Carcinogénicité**

Il n'y avait aucune preuve de potentiel cancérigène chez les rats et les souris traités avec des doses de midazolam de 1 et 9 mg/kg/jour par voie orale dans leur alimentation pendant 2 ans. À une dose de 80 mg/kg/jour administrée par voie orale pendant 24 mois, le midazolam a été associé à une augmentation des signes de tumeurs hépatiques (adénomes primaires ou carcinomes) chez les souris femelles et de tumeurs folliculaires bénignes de la thyroïde chez les rats mâles. Les effets indésirables (EI) observés chez les souris étaient les suivants : augmentation du taux de mortalité, diminution du nombre de globules blancs, inflammation du prépuce et des voies urinaires avec distension de la vessie chez les mâles; augmentation du poids corporel, augmentation du poids hépatique moyen absolu et relatif et hypertrophie hépatocellulaire chez les deux sexes; et augmentation de l'hypertrophie surrénale chez les souris femelles. Les EI observés chez les rats Sprague-Dawley mâles et/ou femelles traités avec 80 mg/kg/jour de midazolam maléate dans l'alimentation pendant 24 mois comprenaient une diminution du glucose sérique chez les mâles et les femelles à forte dose, une augmentation de l'azote uréique sérique chez les femelles à forte dose, une albuminurie chez les mâles ayant reçu des doses élevées, une augmentation des masses ou des nodules hépatiques chez les femelles ayant reçu des doses élevées et des foies marbrés chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses élevées, une augmentation du poids du foie, de la thyroïde, des reins et des glandes surrénales et une diminution du poids des testicules et de l'hypophyse. Les résultats histopathologiques ont révélé une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire et une modification graisseuse centrolobulaire dans le foie, ainsi qu'une

tumeur folliculaire bénigne de la glande thyroïde. Dans la même étude, les observations à 1 et 9 mg/kg/jour ont révélé une augmentation du poids corporel et de la consommation alimentaire, une augmentation du poids du foie, une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire et une modification graisseuse centrolobulaire dans le foie.

### **Toxicologie reproductive et développementale**

Des études ont démontré que le midazolam n'est ni embryotoxique ni tératogène chez les rats et les lapins et n'a aucune influence sur la fertilité, la performance reproductive générale, ainsi que le développement périnatal et postnatal des rats.

### **Toxicité chez les jeunes**

Des études publiées chez l'animal démontrent que l'utilisation du midazolam pendant la période de croissance rapide du cerveau ou de synaptogenèse entraîne une perte importante de cellules neuronales et oligodendrocytaires dans le cerveau en développement et des altérations de la morphologie synaptique et de la neurogenèse. D'après des comparaisons entre espèces, la période de vulnérabilité à ces changements serait corrélée à une exposition au cours du troisième trimestre de la grossesse et pendant les premiers mois de la vie, mais pourrait s'étendre jusqu'à environ 3 ans chez l'être humain.

La signification clinique de ces résultats non cliniques n'est pas connue. Les professionnels de santé doivent mettre en balance les avantages d'une utilisation appropriée du chlorhydrate de midazolam chez les nouveau-nés et les jeunes enfants qui requièrent des interventions et les risques potentiels suggérés par les données non cliniques.

## Renseignements sur le médicament pour le patient

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

 **BUCCOLAM®**

### **Solution buccale de midazolam**

Ces informations sur le médicament sont destinées à la personne qui va prendre **BUCCOLAM**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces informations. Conservez-les, car vous pourriez avoir besoin de les relire.

Ces informations sur le médicament sont un résumé. Elles ne vous diront pas tout sur ce médicament. Si vous avez d'autres questions sur ce médicament ou si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur **BUCCOLAM**, consultez un professionnel de santé.

### **Encadré sur les mises en garde et précautions importantes**

**Problèmes cardiaques et respiratoires graves :** des problèmes cardiaques et respiratoires graves, parfois mortels, sont survenus chez des personnes prenant BUCCOLAM. BUCCOLAM ne doit être utilisé que dans un établissement de santé où vous pouvez être étroitement surveillé et où vous avez accès à de l'oxygène et aux médicaments et équipements appropriés nécessaires à la réanimation.

**Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation :** même si vous prenez BUCCOLAM exactement comme prescrit, vous courez un risque d'abus, de mauvaise utilisation, de dépendance physique et de sevrage. L'abus et la mauvaise utilisation peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier si vous prenez BUCCOLAM avec :

- des opioïdes,
- de l'alcool, ou
- des drogues illicites.

Votre professionnel de santé doit :

- vous parler des risques du traitement par BUCCOLAM ainsi que d'autres options de traitement (y compris non médicamenteuses);
- évaluer votre risque de manifester ces comportements avant de vous prescrire BUCCOLAM;
- surveiller l'apparition de signes et de symptômes de mauvaise utilisation et d'abus pendant votre traitement par BUCCOLAM. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre BUCCOLAM, ou si vous ne l'utilisez pas comme indiqué, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez BUCCOLAM dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

**Sevrage :** Si vous cessez soudainement de prendre BUCCOLAM, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir **Autres mises en garde à connaître**)

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement de réduire votre dose de BUCCOLAM ou de changer de médicament.

**BUCCOLAM avec des opioïdes :** la prise de BUCCOLAM avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante,
- diminution de l'état de conscience;
- difficultés respiratoires,
- coma,
- mort.

#### **Utilisations du BUCCOLAM :**

- BUCCOLAM est utilisé chez les patients âgés de 3 mois à moins de 18 ans pour traiter les crises épileptiques inhabituelles qui durent plus de 5 minutes. Le patient doit avoir déjà reçu un diagnostic d'épilepsie.

#### **Comment BUCCOLAM agit-il?**

BUCCOLAM appartient à un groupe de médicaments appelés benzodiazépines. Il agit en calmant le cerveau et les nerfs.

**Les ingrédients contenus dans BUCCOLAM sont les suivants :**

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de midazolam.

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

**BUCCOLAM est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Solution, 5 mg/mL de midazolam (sous forme de chlorhydrate de midazolam) dans les seringues de tailles suivantes :

- 2,5 mg / 0,5 mL,
- 5 mg / 1 mL,
- 7,5 mg / 1,5 mL,
- 10 mg / 2 mL.

**Ne prenez pas BUCCOLAM si :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate de midazolam, à d'autres benzodiazépines ou à l'un des autres ingrédients contenus dans BUCCOLAM;
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie qui provoque une faiblesse musculaire);
- vous souffrez de graves problèmes respiratoires dus à une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO; obstruction ou lésion des voies respiratoires) ou à une insuffisance pulmonaire aiguë (incapacité des poumons à fournir suffisamment d'oxygène au sang);
- vous souffrez d'apnée du sommeil (arrêts et reprises répétés de la respiration pendant le sommeil);
- vous souffrez de graves problèmes hépatiques;
- vous souffrez de glaucome aigu à angle fermé (augmentation de la pression dans l'œil).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BUCCOLAM, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:**

- souffrez de problèmes de reins;
- souffrez de problèmes de foie;
- souffrez de problèmes de cœur;
- souffrez de problèmes respiratoires;
- présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité;
- avez des problèmes d'humeur ou de santé mentale;
- avez déjà eu un problème lié à :
  - l'abus de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites, ou
  - l'alcool;
- êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Il existe des risques spécifiques pour vous et votre futur bébé dont votre professionnel de santé vous informera;
- allaitez ou prévoyez allaiter. BUCCOLAM peut passer dans le lait maternel.

### **Autres mises en garde à connaître :**

**Sevrage :** BUCCOLAM ne doit pas être utilisé plus d'une fois tous les cinq jours ou cinq fois par mois. Si BUCCOLAM est utilisé plus souvent et que vous cessez soudainement votre traitement, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, ou potentiellement mortels. Certains de ces symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption de BUCCOLAM.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez BUCCOLAM pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez BUCCOLAM comme indiqué pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de dire si vous êtes en état de manque ou si votre affection réapparaît (rechute).

Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Les graves symptômes de sevrage comprennent les suivants :

- sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive (delirium tremens);
- sentiment de dépression;
- sentiment d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations);
- comportements et pensées hyperactifs (manie);
- croire en des choses qui n'existent pas (psychose);
- convulsions (crises convulsives), dont certaines sont prolongées;
- idées ou actes suicidaires.

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, consultez le tableau des **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter BUCCOLAM, d'en réduire la dose ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité;
- informez immédiatement votre professionnel de santé si vous présentez des symptômes inhabituels;
- après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

**BUCCOLAM avec des opioïdes :** La prise de BUCCOLAM avec des opioïdes peut provoquer une grave somnolence et des difficultés respiratoires. Informez votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes; ou

- un médicament opioïde vous est prescrit après avoir commencé à prendre BUCCOLAM.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** BUCCOLAM peut provoquer de la somnolence, des troubles de la mémoire ou altérer votre concentration et votre coordination. NE conduisez PAS, n'utilisez PAS de machines lourdes et n'effectuez PAS de tâches nécessitant une attention particulière jusqu'à ce que les effets de BUCCOLAM aient disparu. Veuillez consulter votre professionnel de la santé si vous avez besoin de conseils supplémentaires.

**Chutes et fractures :** les benzodiazépines, telles que BUCCOLAM, peuvent provoquer une somnolence, des vertiges et altérer votre équilibre. Vous présentez un plus grand risque de chute pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute si vous :

- prenez d'autres sédatifs (médicaments utilisés pour provoquer la relaxation et le sommeil),
- consommez de l'alcool, ou
- présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité.

**Réactions allergiques sévères :** Dans de rares cas, BUCCOLAM peut provoquer des réactions allergiques graves, voire mortelles. Les symptômes d'une réaction allergique grave comprennent un gonflement de la langue ou de la gorge, des difficultés respiratoires, des nausées et des vomissements. Si vous présentez l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre BUCCOLAM et informez immédiatement votre professionnel de la santé.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Interactions médicamenteuses graves :**

Les interactions médicamenteuses graves avec le BUCCOLAM incluent :

**La prise de BUCCOLAM avec des opioïdes, ce qui peut provoquer les effets suivants :**

- somnolence importante,
- difficultés respiratoires,
- coma,
- mort.

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BUCCOLAM :**

- barbituriques, utilisés pour traiter l'anxiété, les convulsions et les maux de tête.
- alcool, y compris les produits contenant de l'alcool.
- antihistaminiques, utilisés pour prévenir et traiter les symptômes d'allergie.
- antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques (par exemple, itraconazole, fluconazole, voriconazole, pasocanol et kétoconazole).
- antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (par exemple, l'érythromycine, la clarithromycine et la rifampicine).
- anticonvulsivants, utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions (par exemple, la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium).

- antirétroviraux, utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (par exemple, le saquinavir, le ritonavir et le lopinavir).
- antiépileptiques, utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les convulsions (p. ex. carbamazépine, phénytoïne et valproate de sodium).
- antiulcéreux, utilisés pour traiter les ulcères et réduire l'acidité gastrique (p. ex. cimétidine, ranitidine et oméprazole).
- inhibiteurs calciques, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (p. ex. diltiazem et vérapamil).
- lévodopa, utilisé pour traiter la maladie de Parkinson.
- myorelaxants, utilisés pour traiter les spasmes musculaires et la douleur (par exemple, baclofène et pancuronium).
- xanthine, utilisée pour traiter l'asthme.
- atorvastatine, utilisée pour réduire le cholestérol.
- jus de pamplemousse.
- millepertuis, une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression.

En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Comment prendre BUCCOLAM :**

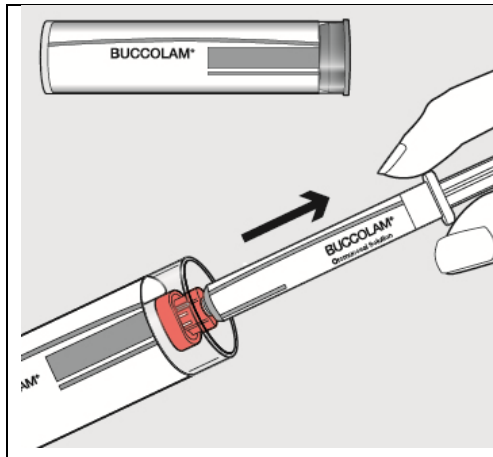
- Prenez BUCCOLAM exactement comme prescrit par votre professionnel de la santé. En cas de doute ou d'oubli, consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez le guide d'administration et la brochure destinée aux patients qui peuvent être téléchargés sur le site Web [www.pendopharm.com](http://www.pendopharm.com).
- BUCCOLAM doit être pris uniquement dans la bouche, entre la gencive et la joue. Il ne doit pas être administré par d'autres voies. Ne PAS utiliser d'aiguilles ni de tubes.

#### **Avant de préparer BUCCOLAM :**

- Si l'enfant a une crise, laissez-le bouger librement, n'essayez pas de le retenir. Ne le déplacez que s'il est en danger, par exemple s'il se trouve près d'une source d'eau profonde, d'un feu ou d'objets tranchants.
- Soutenez la tête de l'enfant avec quelque chose de souple, comme un coussin ou vos genoux.
- Vérifiez que la dose du médicament est adaptée à l'enfant, conformément aux recommandations de votre professionnel de la santé.

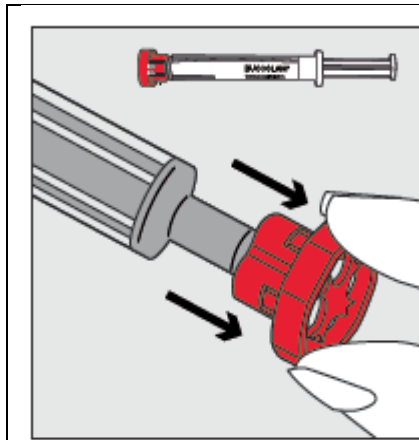
#### **Préparation et administration du BUCCOLAM :**

##### **Étape 1**



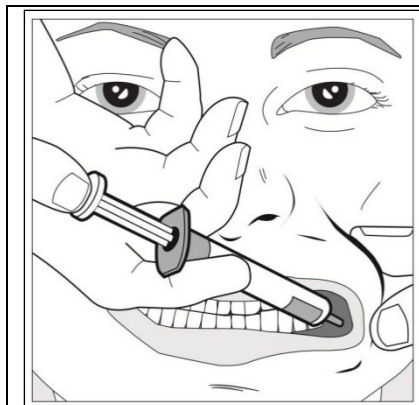
Tenir le tube en plastique et retirer le capuchon. Retirer la seringue du tube.

## Étape 2



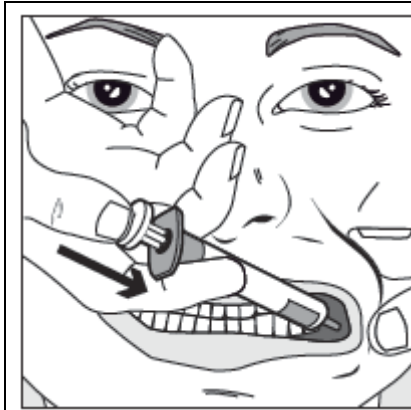
Retirer le capuchon rouge de l'embout de la seringue et le jeter de manière sécurisée.

## Étape 3



À l'aide du pouce et de l'index pincer doucement la joue de l'enfant et la tirer vers l'arrière. Placer l'embout de la seringue à l'arrière de l'espace situé entre l'intérieur de la joue et la gencive inférieure.

#### Étape 4



Appuyer lentement sur le piston de la seringue jusqu'à ce qu'il s'arrête.

La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue (cavité buccale).

Si votre professionnel de la santé vous le prescrit (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), vous pouvez administrer environ la moitié de la dose lentement dans un côté de la bouche, puis dans l'autre côté de la bouche de l'enfant.

#### Quand appeler immédiatement les secours médicaux :

Suivez TOUJOURS les conseils de traitement fournis par le professionnel de la santé du patient ou tels qu'expliqués par un professionnel de la santé. En cas de doute, appelez immédiatement les secours médicaux si :

- la crise ne s'arrête pas dans les 10 minutes;
- vous ne parvenez pas à vider la seringue ou vous renversez une partie du contenu;
- la respiration de l'enfant ralentit ou s'arrête (par exemple, respiration lente ou superficielle ou lèvres bleues);
- vous observez des signes d'une crise cardiaque, qui peuvent inclure une douleur thoracique ou une douleur qui s'étend au cou et aux épaules et descend le long du bras gauche.
- L'enfant est malade (vomissements) et la crise ne s'arrête pas dans les 10 minutes. Ne donnez **pas** une autre dose de BUCCOLAM au patient.

Conservez la seringue afin de la montrer au personnel ambulancier ou au professionnel de la santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à un professionnel de la santé.

#### Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient. Elle sera fonction de votre âge, de votre état de santé et des médicaments que vous prenez.

La dose habituelle correspond au contenu total d'une seringue, comme suit :

Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 mois à moins de 6 mois (uniquement en environnement hospitalier)	2,5 mg	Jaune
6 mois à moins de 1 an	2,5 mg	Jaune
1 an à moins de 5 ans	5 mg	Bleue

5 ans à moins de 10 ans	7,5 mg	Violette
10 ans à moins de 18 ans	10 mg	Orange

**Ne PAS administrer plus d'une dose.**

**BUCCOLAM ne doit pas être pris plus d'une fois tous les cinq jours ou cinq fois par mois.**

#### **Surdosage :**

Un surdosage de BUCCOLAM peut entraîner les effets suivants :

- somnolence;
- confusion;
- fatigue;
- épuisement;
- sommeil;
- troubles de la coordination;
- réflexes diminués;
- faible énergie;
- contrôle musculaire réduit;
- tonus musculaire diminué;
- hypotension artérielle;
- difficultés respiratoires (par exemple, respiration lente ou superficielle);
- arrêt cardiorespiratoire (arrêt du cœur et de la respiration);
- coma.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de BUCCOLAM, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

#### **Possibles effets secondaires associés à BUCCOLAM :**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lors de la prise de BUCCOLAM. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, veuillez en informer votre professionnel de santé.

Voici certain des effets secondaires de BUCCOLAM :

- Chutes et fractures;
- Maux de tête;
- Étourdissements;
- Somnolence;
- Sensation d'agitation;
- Confusion;
- Nausées et vomissements;
- Hoquets;
- Toux;
- Éruptions cutanées.

## Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le/ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Réaction allergique sévère :</b> gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge qui rend difficile la déglutition ou la respiration, ou une peau pâle, un pouls faible et rapide, ou une sensation de perte de conscience.			√
<b>Très rare</b>			
<b>Graves difficultés à respirer :</b> respiration lente ou superficielle ou lèvres bleues. Dans des cas très rares, la respiration peut s'arrêter.			√
<b>Crise cardiaque :</b> les signes peuvent inclure une douleur thoracique qui peut se propager au cou et aux épaules de l'enfant et au bras gauche.			√
<b>Inconnu</b>			
<b>Surdosage :</b> somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			√
<b>Dépression respiratoire :</b> respiration lente, superficielle ou faible.			√
<b>Sevrage :</b> <b>Les symptômes graves comprennent les suivants :</b> <b>Catatonie :</b> sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir <b>Delirium tremens :</b> grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive. <b>Sentiment de dépression</b> <b>Dissociation :</b> sentiment d'être déconnecté de la réalité		√	

Fréquence/Effet secondaire/Symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le/ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p><b>Hallucinations</b> : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles.</p> <p><b>Manie</b> : comportement et pensées hyperactifs.</p> <p><b>Psychose</b> : croire en des choses qui n'existent pas.</p> <p><b>Convulsions</b> : (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables</p> <p><b>Idées ou actes suicidaires</b></p> <p><b>Autres symptômes</b> : Crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété ou attaques de paniques; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.</p>			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Entreposage :

- Conservez BUCCOLAM dans un endroit sûr, à température ambiante (15 °C et 30 °C). Conservez la seringue dans son tube protecteur en plastique. **Ne pas réfrigérer** ni congeler.
- **Ne pas utiliser** ce médicament si l'emballage a été ouvert ou endommagé.
- **Ne pas administrer** ce médicament après la date de péremption indiquée sur les étiquettes de l'emballage, du tube et de la seringue après la mention « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour du mois en question.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir davantage au sujet de BUCCOLAM :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- .
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant ([www.neuraxpharm.com](http://www.neuraxpharm.com)); ou en appelant au 1-888-550-6060.
- Le guide d'administration et la brochure destinée aux patients peuvent être téléchargés sur le site Web [www.pendopharm.com](http://www.pendopharm.com).

Cette brochure a été préparée par NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS, S.L.

Date d'approbation : 2025-07-22

BUCCOLAM® est une marque déposée de NEURAXPHARM PHARMACEUTICALS, S.L.