

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

midazolam

**MIDAZOLAM AGUETTANT
1 mg/ml et 5 mg/ml,**

solution injectable

Inscription : Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 26 juin 2024

- Sédation
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication de sédation en unité de soins palliatifs.

Pas de progrès par rapport aux autres spécialités génériques à base de midazolam injectable déjà disponibles dans cette indication (MIDAZOLAM ACCORD, solution injectable et MIDAZOLAM VIATRIS, solution injectable ou rectale).

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Les spécialités MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam) 1 mg/ml et 5 mg/ml, solution injectable, ont obtenu l'AMM le 11 juin 2003 dans les indications de sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs. Elles sont agréées aux collectivités dans ces indications. A la demande de l'ANSM et faisant suite à la publication des recommandations de la HAS^{1,2} publiées en 2020, une extension d'indication a été octroyée le 21 juillet 2021 aux trois spécialités génériques à base de midazolam injectable MIDAZOLAM AGUETTANT, MIDAZOLAM MYLAN et MIDAZOLAM ACCORD dans l'indication « sédation en soins palliatifs : sédation proportionnée et la sédation profonde et continue ». En 2021, la Commission a évalué l'extension d'indication des deux spécialités MIDAZOLAM MYLAN (midazolam), solution injectable ou rectale, et MIDAZOLAM ACCORD³ (midazolam), solution injectable, commercialisées à cette date et leur a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la sédation en soins palliatifs (avis du 20 octobre 2021⁴). La spécialité MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, est de nouveau commercialisée et sollicite par conséquent le remboursement dans cette extension d'indication (objet du présent avis) ; il s'agit d'un générique de la spécialité HYPNOVEL (midazolam), qui a obtenu son AMM en 1986. La spécialité princeps HYPNOVEL (midazolam) n'est plus commercialisée en France, et n'a pas fait la demande pour obtenir cette nouvelle indication. Les spécialités MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, étaient réservées à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence, et disponibles à titre dérogatoire en rétrocession par les pharmacies hospitalières pour le traitement de patients à domicile. Ces spécialités ne sont plus désormais réservées à l'usage hospitalier depuis le 21 juillet 2021.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « SEDATION EN SOINS PALLIATIFS – Sédation proportionnée – Sédation profonde et continue Il convient de tenir compte des dispositions légales et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée du midazolam en soins palliatifs. »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	midazolam (N05CD08) MIDAZOLAM AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable – 10 ampoules en verre de 5 ml (CIP : 34009 302 330 7 8) MIDAZOLAM AGUETTANT 5 mg/ml, solution injectable – 10 ampoules en verre de 1 ml (CIP : 34009 302 330 9 2)

¹ Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. HAS. Février 2020. Haute Autorité de Santé

² Guide du parcours de soins disponible sur le site de la HAS : « Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? HAS. Février 2020. Haute Autorité de Santé - Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? (has-sante.fr)

³ A noter que la spécialité MIDAZOLAM ACCORD (midazolam), solution injectable ? est désormais commercialisée sous le nom de MIDAZOLAM VIATRIS (midazolam), solution injectable.

⁴ Avis de la Commission du 20 octobre 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299676/fr/midazolam-mylan-midazolam et https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299685/fr/midazolam-accord-midazolam [accédé le 06/06/2024]

	– 10 ampoules en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 331 5 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRE AGUETTANT (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 11/06/2003 Date des principaux rectificatifs et teneur (cf. annexe) : – 10/2012 : ajout du risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes – 05/2017 : mise à jour de la section grossesse allaitement – 07/2021 : ajout de l'indication « Sédation en soins palliatifs » (objet du présent avis) – 08/2023 : ajout effet indésirable Syndrome de Kounis
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée – Prescription limitée à 4 semaines. – Délivrance fractionnée de 7 jours
Autres indications de l'AMM	MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable est également indiqué dans les indications de sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs chez l'adulte et chez l'enfant. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 juin 2024. • Date d'examen des observations écrites du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 26 juin 2024

2. Complément d'informations

→ Posologie dans l'indication évaluée

Le détail de la posologie dans l'extension d'indication de sédation en soins palliatifs chez l'adulte, incluant la sédation proportionnée et la sédation profonde et continue est rapporté en annexe.

→ Analyse des données disponibles

L'extension d'indication relative aux soins palliatifs a été octroyée à MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable sur la base des recommandations de la HAS de 2020¹. Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

→ Modifications apportées au RCP :

Les principales rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes et sont détaillées en annexe :

- 10/2012 : ajout du risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes
- 05/2017 : mise à jour de la section grossesse allaitement
- 07/2021 : ajout de l'indication « Sédation en soins palliatifs » (objet du présent avis)
- 08/2023 : ajout effet indésirable Syndrome de Kounis

Pour plus de précision, se référer au RCP.

3. Prise en charge actuelle de la sédation en soins palliatifs

La prise en charge des pratiques sédatives en situations palliatives peut être réalisée en ville et à l'hôpital.

Dans le cas où de trop nombreuses contraintes seraient anticipées ou si la mise en œuvre apparaîtrait compliquée, le patient devra être transféré à l'hôpital. Les pratiques sédatives en situations palliatives ont fait l'objet de recommandations de la HAS⁵. Les médicaments cités n'ont pas d'indication validée par une AMM, hormis les spécialités à base de midazolam.

Il existe deux catégories de pratiques sédatives :

- les sédations proportionnées, c'est-à-dire de profondeur et de durée proportionnelles au soulagement du symptôme, certaines situations de détresse vitale nécessitent un soulagement urgent (syndrome d'asphyxie, hémorragie grave par exemple) ;
- les sédations profondes et continues provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès (SPCMD).

Les SPCMD provoquant une altération de la conscience maintenue jusqu'au décès ont pour objectif un niveau de profondeur de la sédation (Richmond Agitation - Sedation Scale [RASS] - 4, - 5), quels que soient les besoins liés à la souffrance du patient. Dans ce contexte, les traitements de maintien artificiel en vie, dont la nutrition et l'hydratation, doivent être arrêtés.

Les indications, le processus de décision, l'organisation, l'évaluation et la surveillance d'une SPCMD ont été développés dans le guide du parcours de soins de la HAS⁶, et notamment l'obligation de la procédure collégiale prévue par la loi. Cette obligation collégiale est maintenue en pratique ambulatoire.

En dehors du cadre particulier de la SPCMD, la réalisation d'une sédation proportionnée en situation palliative n'est recommandée qu'après mise en œuvre de l'ensemble des bonnes pratiques de contrôle des symptômes. Une sédation n'est pas le traitement d'un symptôme ou d'une souffrance encore incorrectement évaluée ou traitée.

Une évaluation clinique est recommandée tout au long des pratiques sédatives pour évaluer leurs effets et détecter une efficacité insuffisante, à l'aide d'outils d'évaluation standardisés (cf. guide du parcours de soins de la HAS).

Outre l'évaluation clinique de l'équipe de soins, les trois critères qui conduiront à adapter les posologies, ajouter un médicament ou en changer, sont :

- la profondeur de la sédation, évaluée à l'aide de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond (RASS) ;
- le degré de soulagement du patient : soulagement du symptôme réfractaire à l'aide d'échelles d'hétéro-évaluation ;
- les effets indésirables : réveil avec syndrome confusionnel, tachyphylaxie avec nécessité d'augmenter les doses, dépression respiratoire, vomissements, etc.

Dans les SPCMD, l'utilisation des antalgiques doit être systématique, qu'ils soient introduits, poursuivis ou renforcés. Dans tous les cas, des antalgiques seuls, notamment les opioïdes, ne peuvent pas être utilisés comme sédatifs.

⁵ Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. HAS. Février 2020. Haute Autorité de Santé

⁶ Haute Autorité de Santé – Guide du parcours de soins - Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? Février 2018 actualisé en Janvier 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832000/fr/comment-mettre-en-oeuvre-une-sedation-profonde-et-continue-maintenue-jusqu-au-deces

Les aspects organisationnels et les profils différents des patients sont à prendre en compte selon le contexte de soins, notamment à domicile, en EHPAD et autres établissements médico-sociaux. L'équipe qui prend en charge le patient s'appuie sur les structures disponibles disposant d'une équipe ayant les compétences en soins palliatifs, notamment les réseaux, Equipe Mobile de Soins Palliatifs (EMSP) extra-hospitalière et/ou HAD lorsque le patient est à domicile. En leur absence, elle doit prendre contact avec une équipe spécialisée en soins palliatifs pour avoir un médecin référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable pour des conseils pharmacologiques (cf. guide du parcours de soins de la HAS).

L'élaboration d'un protocole ou de prescriptions anticipées est recommandée afin d'anticiper des pratiques sédatives adaptées à ces situations d'urgence et au lieu de soins concerné. Les pratiques sédatives, y compris la SPCMD, peuvent se réaliser en tout lieu de soins, y compris au domicile. Cependant, en cas de réalisation hors secteur hospitalier et du fait des contraintes organisationnelles, la possibilité d'une hospitalisation de recours doit être envisagée.

Médicaments utilisés dans les sédations proportionnées

Le midazolam est recommandé en première intention dans le cadre des sédations proportionnées. L'administration s'effectue autant que possible par voie intraveineuse. Si aucun abord veineux n'est accessible, la voie sous-cutanée est à utiliser. En cas d'efficacité insuffisante, il est recommandé d'envisager rapidement des médicaments sédatifs de deuxième intention. En fonction du médicament sédatif de deuxième intention, le midazolam sera poursuivi ou progressivement arrêté. Le relais du midazolam par une autre benzodiazépine et l'association de plusieurs benzodiazépines entre elles ne sont pas recommandés. Les neuroleptiques sont les médicaments de deuxième intention, notamment la chlorpromazine en cas de sédation IV et la lévomépromazine, plus sédative, en cas de sédation SC. Dans cette situation, l'avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives pour la prescription est recommandé. Une disponibilité et une compétence des soignants surveillant la sédation sont également nécessaires.

D'autres molécules peuvent être utilisées en deuxième intention, à condition d'être prescrites par un médecin expérimenté, et administrées dans un contexte de surveillance adapté, parmi lesquelles :

- la kétamine, notamment en cas de douleur associée (potentialisation, co-antalgie) ;
- le propofol ;
- la dexmédétomidine.

Le phénobarbital et le gamma hydroxybutyrate (oxybate) ne sont désormais plus des traitements utilisés dans ces situations.

Médicaments utilisés dans la sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès (SPCMD)

Une surveillance rapprochée de l'efficacité et de la tolérance de la sédation par un(e) infirmier(ère) et la collaboration avec une équipe spécialisée en soins palliatifs sont recommandées pour toute SPCMD étant donné l'effet sédatif attendu.

Bien que les benzodiazépines soient à risque de tachyphylaxie en cas d'administration prolongée, le midazolam injectable est recommandé comme médicament de première intention également dans le cadre des SPCMD. Il est recommandé d'administrer le midazolam par voie intraveineuse. En cas d'administration intraveineuse impossible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

L'association à un antalgique est préconisée pour éviter tout risque de douleur.

Les molécules de deuxième intention sont similaires à celles décrites pour les sédations proportionnées. En cas d'efficacité insuffisante de la sédation, un transfert vers un service d'hospitalisation est recommandé.

Contextes spécifiques de la pratique liés au lieu de prise en charge

Le lieu de prise en charge conditionne également les produits utilisés en fonction de la formation et de l'expérience des médecins référents en soins palliatifs et de l'équipe soignante ainsi que des capacités de surveillance.

→ Pratiques sédatives dans les services de médecine, chirurgie, obstétrique

Dans une unité hospitalière comportant des lits identifiés en soins palliatifs comme dans les unités de soins courants, le choix des produits est conditionné par leur disponibilité, l'expérience de l'équipe médicale et soignante et le degré d'implication et de disponibilité des référents spécialisés en soins palliatifs.

→ Pratiques sédatives dans les unités de soins palliatifs

Dans une unité fixe de soins palliatifs, les conditions organisationnelles de mise en œuvre d'une sédation sont a priori réunies, avec en particulier des équipes expérimentées.

→ Pratiques sédatives dans les services de réanimation

Les conditions organisationnelles de mise en œuvre sont aussi réunies, avec en particulier des équipes expérimentées dans la pratique sédative. Une concertation avec des référents spécialisés en soins palliatifs doit être encouragée, en particulier dans le processus décisionnel et dans les modalités médicamenteuses en cas de sédation proportionnée. La formalisation de protocoles de service est recommandée. Si le malade est déjà sédaté et que les objectifs fixés sont atteints, il n'est pas nécessaire de changer de médicament. Quel que soit le type de pratique sédative, si l'objectif n'est pas atteint ou en cas de soins qui pourraient être source d'inconfort, il est recommandé d'administrer des bolus supplémentaires avec ou sans adaptation de la dose continue.

→ Pratiques sédatives à domicile, en EHPAD ou d'autres établissements médico-sociaux

Dans le cadre des sédations proportionnées, le midazolam reste le traitement de première intention. Lorsque la prise en charge médicamenteuse de deuxième intention est insuffisante (telle que l'association midazolam – neuroleptique), un transfert en service spécialisé doit être discuté.

Pour la sédation profonde et continue, maintenue jusqu'au décès, sa réalisation à domicile nécessite systématiquement l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs, dans les conditions définies selon la fiche de synthèse de la HAS « Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? », en particulier pour les modalités d'administration, d'adaptation et de surveillance des médicaments, ainsi que l'accompagnement des proches et professionnels.

En plus des critères d'exigibilité prévus par la loi, une attention particulière doit être accordée à la faisabilité opérationnelle de la sédation, au résultat attendu (profondeur de la sédation), notamment en termes de confort et de sécurité pour la personne malade, à la place et au vécu des proches.

Le midazolam est recommandé en première intention, en administration intraveineuse

Les conditions de mise en œuvre de la SPCMD sont les suivantes (cf. guide du parcours de soins de la HAS) et doivent être strictement respectées :

- procédure collégiale préalable définie par voie réglementaire ;
- présence d'un médecin lors de la titration ;
- médecin joignable 24 h/24 avec possibilité de visites médicales à domicile ;

- personnel formé aux techniques, à l'administration et à la surveillance des thérapeutiques utilisées ;
- équipes ou réseau de soins palliatifs associés même en HAD ;
- disponibilité d'un lit de repli, de préférence en unité de soins palliatifs, ou à défaut dans un service ayant une bonne maîtrise des pratiques sédatives.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

4.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, dans l'extension d'indication de sédation en soins palliatifs sont les autres spécialités génériques à base de midazolam injectable déjà inscrites (MIDAZOLAM ACCORD (midazolam), solution injectable, et MIDAZOLAM MYLAN (midazolam), solution injectable ou rectale) dans cette indication (cf. avis d'extensions d'indications de la Commission de la Transparence du 20 octobre 2021⁴).

4.2 Service Médical Rendu

- ➔ La fin de vie désigne les derniers moments de vie d'une personne arrivant en phase avancée ou terminale d'une affection/maladie grave et incurable, lui infligeant une souffrance physique ou psychique qui ne peut être apaisée ou qu'elle juge insupportable.

Une sédation proportionnée à l'intensité des symptômes peut permettre au patient de garder une vie relationnelle ; elle peut être transitoire, intermittente, potentiellement réversible. Elle doit être accessible au patient en phase avancée ou terminale pour répondre à une souffrance réfractaire.

Un patient peut demander une SPCMD dans les deux situations suivantes :

- s'il présente une souffrance réfractaire aux traitements alors qu'il est atteint d'une affection grave et incurable et que le pronostic vital est engagé à court terme ;
 - si, atteint d'une affection grave et incurable, il décide d'arrêter un traitement et que cette décision engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
 - ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables du midazolam en soins palliatifs est important.
 - ➔ Dans l'indication de sédation en soins palliatifs, comprenant la sédation proportionnée et la sédation profonde et continue, MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, est un médicament de première intention selon les recommandations de la HAS, pour une utilisation à la fois à l'hôpital et en ville, sous condition du respect des prérequis du parcours de soins recommandé.

→ Intérêt de santé publique

MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres spécialités génériques à base de midazolam injectable déjà disponibles MIDAZOLAM ACCORD (midazolam), solution injectable, et MIDAZOLAM MYLAN (midazolam), solution injectable ou rectale.

La Commission considère que le service médical rendu par MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, est important dans la sédation en soins palliatifs.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la sédation en soins palliatifs.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

4.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités génériques à base de midazolam injectable déjà inscrites (MIDAZOLAM ACCORD, solution injectable, et MIDAZOLAM VIATRIS, solution injectable ou rectale) dans la stratégie de prise en charge de la sédation en soins palliatifs

4.4 Population cible

L'introduction de MIDAZOLAM AGUETTANT (midazolam), solution injectable, dans la stratégie thérapeutique de sédation en soins palliatifs n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis d'extensions d'indications de la Commission de la Transparence du 20 octobre 2021⁴ des spécialités MIDAZOLAM ACCORD (midazolam), solution injectable, et MIDAZOLAM MYLAN (midazolam), solution injectable ou rectale).

4.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Concernant les conditions de prescription du midazolam, il est notamment rappelé que, lorsque le midazolam est indiqué pour une sédation en soins palliatifs, l'administration peut être réalisée en tout lieu de soins, y compris au domicile. Néanmoins, elle nécessite systématiquement l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs. L'équipe qui prend en charge le patient doit s'appuyer sur les structures disponibles disposant d'une équipe ayant les compétences en soins palliatifs (notamment les réseaux, les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) extrahospitalières et/ou d'hospitalisation à domicile

(HAD) lorsque le patient est à domicile). En leur absence, elle doit prendre contact avec une équipe spécialisée en soins palliatifs pour avoir un médecin référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable pour des conseils pharmacologiques. Un médecin et un(e) infirmier(ère) doivent être joignables 24 h/24, l'infirmier(ère) devant pouvoir se déplacer.

La Commission recommande donc que lorsqu'une prescription de midazolam est envisagée dans cette indication, l'équipe soignante soit accompagnée par une équipe de soins palliatifs et de HAD, impliquant la formalisation d'une organisation en réseau de soins adaptée.

Si ces conditions ne sont pas réunies, une prise en charge hospitalière doit être privilégiée.

5. Annexes

5.1 Posologie dans l'indication de sédation en soins palliatifs (cf. RCP)

« Posologie en soins palliatifs chez l'adulte :

L'administration se fait autant que possible par voie intraveineuse. Si aucun abord veineux n'est accessible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

Sédation proportionnée

Par voie I.V., une induction par titration intraveineuse directe est souhaitable.

Adulte :

Chez l'adulte (<65 ans) :

- Schéma pour une administration en bolus :
- Dose initiale : 0,5 à 1 mg à renouveler toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire.
- Dose d'entretien (mg/h et si nécessaire) : dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration.
- Schéma pour une administration en continu :
- Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 minutes. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire.

Chez l'adulte ≥ 65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation :

- Schéma pour une administration en bolus :
- La dose initiale est de 0,5 mg et le délai d'administration entre deux doses est à adapter et peut atteindre 5 minutes.
- Schéma pour une administration en continu
- La dose sera réduite chez le sujet âgé ou fragilisé

Schéma pour une administration en bolus par voie S.C. (si voie I.V. impossible) :

- Dose initiale : 0,05 à 0,1 mg/kg à renouveler toutes les 20 à 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire
- Dose d'entretien (mg/h et si nécessaire) : dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration

Schéma pour une administration continue par voie S.C. (si voie I.V. impossible) :

- Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 minutes. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Suivi de sédation : des doses de secours de midazolam, en bolus I.V. (toutes les 2 à 3 minutes) ou S.C. (toutes les 20 à 30 minutes) selon la voie d'administration de la sédation, égales à la dose reçue en une heure, sont possibles. Ces bolus sont à prescrire de manière anticipée afin qu'ils soient rapidement administrés si nécessaire.

En I.V. comme en S.C., la dose d'entretien devra être réadaptée régulièrement, proportionnellement au besoin de soulagement et au nombre de doses de secours nécessaires.

Dans les situations de détresse nécessitant un soulagement urgent (syndrome d'asphyxie, hémorragie grave par exemple) et après avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives, une dose de charge de midazolam entre 2 et 5 mg peut être administrée en début de titration.

Dans ces situations et également après avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives, une association d'opioïde et de midazolam peut être pratiquée de manière synchrone, en particulier en présence d'une douleur ou d'une détresse respiratoire.

De plus, en cas d'administration veineuse impossible avec un besoin de soulagement urgent, une dose de charge de 2 à 5 mg peut être administrée par voie I.M. plutôt que S.C. afin de diminuer le délai d'action. La dose d'entretien se fera néanmoins par voie S.C.

Sédation profonde et continue

L'association à un antalgique est préconisée pour éviter tout risque de douleur.

La titration est souhaitable et en cas d'administration intraveineuse impossible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

Adulte :

Chez l'adulte (<65 ans) :

- Schéma pour une administration en bolus :
- Dose initiale : 1 mg à renouveler toutes les 2-3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire (Score RASS -4 ou -5)
- Dose d'entretien : est nécessaire et débute à une dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration
- Schéma pour une administration en continu :

Dose initiale : 1 mg/h en cas de besoin la même dose peut être répétée toutes les 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Chez l'adulte ≥65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe :

- La dose initiale est de 0,5 mg et le délai d'administration entre deux doses peut être plus long.

Suivi de sédation : si le patient se réveille, des bolus par voie I.V. de 1 mg en 30 secondes toutes les 2 minutes peuvent être administrés. »

5.2 Tableau face-face des modifications de RCP depuis la précédente évaluation par la Commission

Extrait RCP du 11.06.2023 MIDAZOLAM AGUETTANT, solution injectable	Extrait RCP du 16/08/2023 MIDAZOLAM AGUETTANT, solution injectable
4.1. Indications thérapeutiques MIDAZOLAM AGUETTANT est un hypnotique et un sédatif à action rapide dont les indications sont : Chez l'adulte SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. ANESTHESIE Prémédication avant l'induction de l'anesthésie, Induction de l'anesthésie, Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques. SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS. Chez l'enfant SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. ANESTHESIE Prémédication avant l'induction de l'anesthésie, SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.	4.1. Indications thérapeutiques MIDAZOLAM AGUETTANT est un hypnotique et un sédatif à action rapide dont les indications sont : Chez l'adulte SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. ANESTHESIE Prémédication avant l'induction de l'anesthésie, Induction de l'anesthésie, Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques. SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS. SEDATION EN SOINS PALLIATIFS Sédation proportionnée Sédation profonde et continue Il convient de tenir compte des dispositions légales et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée du midazolam en soins palliatifs. Chez l'enfant SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. ANESTHESIE Prémédication avant l'induction de l'anesthésie, SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.
4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Posologies standard Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge	4.2. Posologie et mode d'administration Posologie Posologies standard Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge

et des médicaments associés. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, ou l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation, et en pédiatrie, la posologie doit être déterminée avec prudence et les facteurs de risque individuels doivent être pris en compte systématiquement. Les posologies standard sont fournies dans les tableaux ci-dessous à titre indicatif. Pour plus de détails référez-vous au texte après les tableaux.

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Population pédiatrique
Sédation vigile	I.V.	I.V.	I.V. (de 6 mois à 5 ans)
	Dose initiale : 2-2,5 mg	Dose initiale : 0,5-1 mg	Dose initiale : 0,05 - 0,1 mg/kg
	Dose de titration : 1 mg	Dose de titration : 0,5 – 1 mg	
	Dose totale : 3,5-7,5 mg	Dose totale : < 3,5 mg	Dose totale : < 6 mg
			I.V. : de 6 à 12 ans
			Dose initiale : 0,025 - 0,05 mg/kg
			Dose totale : < 10 mg
			Voie rectale : > 6 mois
			0,3-0,5 mg/kg
			I.M. : de 1 à 15 ans
Anesthésie pré-médication			0,05-0,15 mg/kg
	I.M.	I.M	I.M. : de 1 à 15 ans
	0,07-0,1 mg/kg	0,025-0,05 mg/kg	0,08-0,2 mg/kg
			Voie rectale : > 6 mois

et des médicaments associés. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, ou l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation, et en pédiatrie, la posologie doit être déterminée avec prudence et les facteurs de risque individuels doivent être pris en compte systématiquement. Les posologies standard sont fournies dans les tableaux ci-dessous à titre indicatif. Pour plus de détails référez-vous au texte après les tableaux.

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Population pédiatrique
Sédation vigile	I.V.	I.V.	I.V. (de 6 mois à 5 ans)
	Dose initiale : 2-2,5 mg	Dose initiale : 0,5-1 mg	Dose initiale : 0,05 - 0,1 mg/kg
	Dose de titration : 1 mg	Dose de titration : 0,5 – 1 mg	
	Dose totale : 3,5-7,5 mg	Dose totale : < 3,5 mg	Dose totale : < 6 mg
			I.V. : de 6 à 12 ans
			Dose initiale : 0,025 - 0,05 mg/kg
			Dose totale : < 10 mg
			Voie rectale : > 6 mois
			0,3-0,5 mg/kg
			I.M. : de 1 à 15 ans
Anesthésie pré-médication			0,05-0,15 mg/kg
	I.V.	I.V.	
	1-2 mg à renouveler	Dose initiale : 0,5 mg. Doses supplémentaires par titration lente si besoin	
	I.M.	I.M	I.M. : de 1 à 15 ans

			0,3-0,5 mg/kg		0,07-0,1 mg/kg	0,025-0,05 mg/kg	0,08-0,2 mg/kg
Anesthésie in- duction	I.V.	I.V.					Voie rectale : > 6 mois
	0,15-0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 sans prémédication)	0,05-0,15 mg/kg (0,15 -0,3 sans pré- médication)					0,3-0,5 mg/kg
Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/ analgésiques	I.V.	I.V.		Anesthésie in- duction	I.V.	I.V.	
	Doses intermit- tentes de 0,03- 0,1 mg/kg ou perfusion conti- nue de 0,03-0,1 mg/kg/h	Doses inférieures à celles recomman- dées pour l'adulte < 60 ans			0,15-0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 sans prémédication)	0,05-0,15 mg/kg (0,15 -0,3 sans pré- médication)	
Sédation en unité de soins intensifs	I.V.		I.V. : nouveau-nés < 32 semaines d'âge de ges- tation	Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/ analgésiques	I.V.	I.V.	
	Dose de charge : 0,03-0,3 mg/kg par fractions de 1 -2,5 mg				Doses intermit- tentes de 0,03- 0,1 mg/kg ou perfusion conti- nue de 0,03-0,1 mg/kg/h	Doses inférieures à celles recomman- dées pour l'adulte < 60 ans	
	Dose d'entretien : 0,03-0,2 mg/kg/h		0,03 mg/kg/h	Sédation en unité de soins intensifs	I.V.		I.V. : nouveau-nés < 32 semaines d'âge de ges- tation
			I.V. : nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois		Dose de charge : 0,03-0,3 mg/kg par fractions de 1 -2,5 mg		
			0,06 mg/kg/h		Dose d'entretien : 0,03-0,2 mg/kg/h		0,03 mg/kg/h
			I.V. : > 6 mois				I.V. : nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois
			Dose de charge : 0,05 - 0,2 mg/kg				0,06 mg/kg/h
			Dose d'entretien : 0,06 - 0,12 mg/kg/h				I.V. : > 6 mois
							Dose de charge : 0,05 - 0,2 mg/kg
						Dose d'entretien : 0,06 - 0,12 mg/kg/h	
				Posologie en soins palliatifs			

Indication	Adultes < 65 ans	Adultes ≥65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation
Sédation proportionnée en soins palliatifs	Schéma pour une administration en bolus	
	I.V. Avec titration : 0,5 à 1 mg à renouveler toutes les 2-3 min jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire. Dose d'entretien (en mg/h et si nécessaire): dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration	I.V. Avec titration : 0,5 mg à renouveler. Le délai d'administration entre deux doses est à adapter et peut atteindre 5 min Dose d'entretien (en mg/h et si nécessaire): dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation.
	S.C. Dose de charge : 0,05 mg à 0,1 mg/kg à renouveler toutes les 20-30 minutes jusqu'à l'obtention de la profondeur de sédation souhaitée. Dose d'entretien : dose horaire de 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration	
	Schéma pour une administration en continu	
	I.V. – S.C. Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 min. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire	Dose réduite chez le sujet âgé ou fragilisé.

Posologie en sédation vigile

Pour la sédation vigile avant une procédure à visée diagnostique ou thérapeutique, le midazolam est administré par voie I.V. La posologie doit être déterminée individuellement, administrée par la méthode de titration et en aucun cas par injection rapide ou en bolus unique.

L'obtention de la sédation peut varier de façon individuelle et dépend de l'état physique du patient et des modalités précises d'administration (vitesse d'administration, dose administrée). Si cela s'avère nécessaire, d'autres doses fractionnées peuvent être administrées en fonction des besoins individuels. L'effet commence environ 2 minutes après l'injection. L'effet maximal est obtenu dans les 5 à 10 minutes environ.

Adultes

Sédation profonde et continue en soins palliatifs	Schéma pour une administration en bolus	
	I.V. (ou SC)	I.V.
	Dose initiale : 1 mg à renouveler toutes les 2-3 min jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire (score RASS -4 ou -5)	Dose initiale : 0,5 mg à renouveler. Le délai d'administration entre deux doses peut être allongé.
	Dose d'entretien (mg/h) : dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration	
	Schéma pour une administration en continu	
	I.V.	
	Dose de 1 mg/h en cas de besoin la même dose peut être répétée toutes les 30 min jusqu'à l'obtention de la profondeur de la sédation nécessaire (RASS -4 à -5)	
	Dose d'entretien (mg/kg) : dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration.	

Posologie en sédation vigile

Pour la sédation vigile avant une procédure à visée diagnostique ou thérapeutique, le midazolam est administré par voie I.V. La posologie doit être déterminée individuellement, administrée par la méthode de titration et en aucun cas par injection rapide ou en bolus unique.

L'obtention de la sédation peut varier de façon individuelle et dépend de l'état physique du patient et des modalités précises d'administration (vitesse d'administration, dose administrée). Si cela s'avère nécessaire, d'autres doses fractionnées peuvent être administrées en fonction des besoins individuels. L'effet commence environ 2 minutes après l'injection. L'effet maximal est obtenu dans les 5 à 10 minutes environ.

Adultes

L'injection I.V. doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg administrée en 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 1 mg peuvent être données, si nécessaire. En moyenne, les doses utilisées sont comprises entre 3,5 et 7,5 mg. En général une dose totale supérieure à 5 mg n'est pas nécessaire. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, **commencer par une dose de 0,5 à 1 mg**. Des doses complémentaires de 0,5 mg à 1 mg peuvent être administrées, si nécessaire. En général, une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est pas nécessaire.

[...]

INDUCTION

Adultes

Quand le midazolam est utilisé en induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, la réponse individuelle est variable. La dose doit donc être administrée par la méthode de titration en tenant compte de l'âge et de l'état clinique du patient. Lorsque le midazolam est administré avant ou en association avec d'autres agents I.V. ou par inhalation en induction de l'anesthésie, la dose initiale de chaque agent doit être significativement réduite. La méthode de titration permet d'atteindre le niveau d'anesthésie recherché. La dose d'induction de midazolam par voie I.V. doit être administrée lentement par doses fractionnées. Chaque fraction doit être inférieure à 5 mg et injectée en 20 à 30 secondes en laissant 2 minutes entre chaque palier successif.

Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, une dose I.V. de 0,15 à 0,2 mg/kg est normalement suffisante. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans non prémédiqué, la dose peut être supérieure (0,3 à 0,35 mg/kg I.V.). Pour compléter l'induction si nécessaire, des fractions d'environ 25 % de la dose initiale utilisée pourront être administrées. L'induction peut aussi être complétée par des agents anesthésiques par inhalation. Dans des cas résistants, une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être utilisée pour obtenir l'induction, mais de telles doses peuvent entraîner un retard de réveil.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, **la dose est de 0,1 à 0,2 mg/kg, administrée en I.V.** L'adulte âgé de plus de 60 ans non prémédiqué nécessite habituellement une dose supérieure de midazolam pour l'induction ; une dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilisant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

[...]

L'injection I.V. doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg administrée en 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 1 mg peuvent être données, si nécessaire. En moyenne, les doses utilisées sont comprises entre 3,5 et 7,5 mg. En général une dose totale supérieure à 5 mg n'est pas nécessaire. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, **la dose initiale devra être réduite à 0,5 – 1,0 mg et administrée 5 à 10 minutes avant le début de la procédure**. Des doses complémentaires de 0,5 mg à 1 mg peuvent être administrées, si nécessaire. **L'effet maximal pouvant être atteint moins rapidement chez ces patients, les doses complémentaires de midazolam devront être titrées très lentement et prudemment.** En général, une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est pas nécessaire.

[...]

INDUCTION

Adultes

Quand le midazolam est utilisé en induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, la réponse individuelle est variable. La dose doit donc être administrée par la méthode de titration en tenant compte de l'âge et de l'état clinique du patient. Lorsque le midazolam est administré avant ou en association avec d'autres agents I.V. ou par inhalation en induction de l'anesthésie, la dose initiale de chaque agent doit être significativement réduite, **parfois jusqu'à 25% de moins que la dose initiale usuelle de chaque agent**. La méthode de titration permet d'atteindre le niveau d'anesthésie recherché. La dose d'induction de midazolam par voie I.V. doit être administrée lentement par doses fractionnées. Chaque fraction doit être inférieure à 5 mg et injectée en 20 à 30 secondes en laissant 2 minutes entre chaque palier successif.

Chez l'adulte prémédiqué âgé de moins de 60 ans, une dose I.V. de 0,15 à 0,2 mg/kg est normalement suffisante. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans non prémédiqué, la dose peut être supérieure (0,3 à 0,35 mg/kg I.V.). Pour compléter l'induction si nécessaire, des fractions d'environ 25 % de la dose initiale utilisée pourront être administrées. L'induction peut aussi être complétée par des agents anesthésiques par inhalation. Dans des cas résistants, une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être utilisée pour obtenir l'induction, mais de telles doses peuvent entraîner un retard de réveil.

Chez l'adulte prémédiqué âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, **la dose doit être significativement réduite, par exemple à 0,05 – 0,15 mg/kg, administrée en I.V. en 20 – 30 secondes permettant un effet au bout de deux minutes.** L'adulte âgé de plus de 60 ans non prémédiqué nécessite habituellement une dose supérieure de midazolam pour l'induction ; une dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilisant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

[...]

Posologie en soins palliatifs chez l'adulte :

L'administration se fait autant que possible par voie intraveineuse. Si aucun abord veineux n'est accessible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

Sédation proportionnée

Par voie I.V., une induction par titration intraveineuse directe est souhaitable

Adulte :

Chez l'adulte (<65 ans) :

Schéma pour une administration en bolus :

Dose initiale : 0,5 à 1 mg à renouveler toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire.

Dose d'entretien (mg/h et si nécessaire) : dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration.

Schéma pour une administration en continu :

Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 minutes. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire.

Chez l'adulte ≥ 65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation :

Schéma pour une administration en bolus :

La dose initiale est de 0,5 mg et le délai d'administration entre deux doses est à adapter et peut atteindre 5 minutes.

Schéma pour une administration en continu

La dose sera réduite chez le sujet âgé ou fragilisé

Schéma pour une administration en bolus par voie S.C. (si voie I.V. impossible) :

Dose initiale : 0,05 à 0,1 mg/kg à renouveler toutes les 20 à 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Dose d'entretien (mg/h et si nécessaire) : dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration

Schéma pour une administration continue par voie S.C. (si voie I.V. impossible) :

Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 minutes. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Suivi de sédation : des doses de secours de midazolam, en bolus I.V. (toutes les 2 à 3 minutes) ou S.C. (toutes les 20 à 30 minutes) selon la voie d'administration de la sédation, égales à la dose reçue en une heure, sont possible. Ces bolus sont à prescrire de manière anticipée afin qu'ils soient rapidement administrés si nécessaire.

En I.V. comme en S.C., la dose d'entretien devra être réadaptée régulièrement, proportionnellement au besoin de soulagement et au nombre de doses de secours nécessaires.

Dans les situations de détresse nécessitant un soulagement urgent (syndrome d'asphyxie, hémorragie grave par exemple) et après avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives, une dose de charge de midazolam entre 2 et 5 mg peut être administrée en début de titration.

Dans ces situations et également après avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives, une association d'opioïde et de midazolam peut être pratiquée de manière synchrone, en particulier en présence d'une douleur ou d'une détresse respiratoire.

De plus, en cas d'administration veineuse impossible avec un besoin de soulagement urgent, une dose de charge de 2 à 5 mg peut être administrée par voie I.M. plutôt que S.C. afin de diminuer le délai d'action. La dose d'entretien se fera néanmoins par voie S.C.

Sédation profonde et continue

L'association à un antalgique est préconisée pour éviter tout risque de douleur.

La titration est souhaitable et en cas d'administration intraveineuse impossible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

Adulte :

Chez l'adulte (<65 ans) :

Schéma pour une administration en bolus :

Dose initiale : 1 mg à renouveler toutes les 2-3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire (Score RASS -4 ou -5)

Dose d'entretien : est nécessaire et débute à une dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration

Schéma pour une administration en continu :

Dose initiale : 1 mg/h en cas de besoin la même dose peut être répétée toutes les 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Chez l'adulte ≥65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe :

La dose initiale est de 0,5 mg et le délai d'administration entre deux doses peut être plus long.

Suivi de sédation : si le patient se réveille, des bolus par voie I.V. de 1 mg en 30 secondes toutes les 2 minutes peuvent être administrés.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, le midazolam peut s'accompagner d'une sédation plus prononcée et plus prolongée pouvant comporter une dépression respiratoire et cardiovasculaire cliniquement significative. Le midazolam doit donc être soigneusement dosé dans cette population de patients et titré afin d'obtenir l'effet souhaité.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le midazolam doit être utilisé uniquement lorsque des équipements de réanimation appropriés à l'âge et la taille sont disponibles, car l'administration de midazolam par voie I.V. peut déprimer la contractilité myocardique et provoquer une apnée. Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés dans de rares cas. Ces effets étaient dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsque l'injection est trop rapide ou lorsque une dose élevée est administrée.

Les enfants de moins de 6 mois sont particulièrement sensibles à l'obstruction des voies aériennes et à l'hypoventilation, par conséquent la titration qui consiste à fractionner la dose par paliers jusqu'à l'obtention de l'effet clinique, et la surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles.

Insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique réduit la clairance du midazolam I.V., et par conséquent augmente la demi-vie terminale. L'effet clinique peut donc être plus important et plus prolongé. La dose requise de midazolam peut être réduite, et une surveillance adaptée des signes vitaux doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Voir ci-dessus et rubrique 4.4.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Des effets indésirables cardio-respiratoires sévères ont été rapportés. Ces effets étaient dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou arrêt cardiaque. De tels incidents menaçant le pronostic vital surviennent plus volontiers lorsque l'injection est trop rapide ou lorsqu'une dose élevée est administrée (voir rubrique 4.8).

Lorsque le midazolam est indiqué pour une sédation en soins palliatif, l'administration peut être réalisée en tout lieu de soins, y compris au domicile. Elle nécessite systématiquement l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs. L'équipe qui prend en charge le patient doit s'appuyer sur les structures disponibles disposant d'une équipe ayant les compétences en soins palliatifs (notamment les réseaux, les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) extrahospitalières et/ou HAD lorsque le patient est à domicile). En leur absence, elle doit prendre contact avec une équipe spécialisée en soins palliatifs pour avoir un médecin référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable pour des conseils pharmacologiques. Un médecin et un(e) infirmier(ère) doivent être joignables 24 h/24, l'infirmier(ère) devant pouvoir se déplacer.

En cas de pratiques sédatives, y compris la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès (SPCMD), réalisées hors secteur hospitalier et du fait des contraintes décrites précédemment, la possibilité d'une hospitalisation de recours doit être envisagée.

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

Une attention particulière est nécessaire dans l'indication sédation vigile chez les patients présentant une altération de la fonction respiratoire.

Les enfants de moins de 6 mois sont particulièrement sensibles à l'obstruction des voies aériennes et à l'hypoventilation, par conséquent la titration qui consiste à fractionner la dose par paliers jusqu'à l'obtention de l'effet clinique, et la surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles.

Lorsque le midazolam est utilisé en prémédication, une surveillance appropriée du patient après administration est obligatoire, du fait de la variabilité interindividuelle et de la survenue possible de symptômes de surdosage.

Une prudence particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à des patients à haut risque :

- Adultes âgés de plus de 60 ans,
- Patients atteints de maladie chronique ou en mauvais état général, par exemple:
 - Patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique,
 - Patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque,
 - Enfants, particulièrement ceux ayant une instabilité cardio-vasculaire.

Ces patients à haut risque nécessitent des posologies plus faibles (Cf. 4.2 Posologie et mode d'administration) et doivent être sous surveillance continue afin de détecter les premiers signes d'altération des fonctions vitales.

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Comme avec tout médicament dépressur du SNC et/ou ayant des propriétés myorelaxantes, une attention particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à un patient atteint de myasthénie grave.

Tolérance

Des échappements thérapeutiques ont été rapportés lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs.

Dépendance

Lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs, la survenue d'une dépendance physique au midazolam est à envisager.

Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Syndrome de sevrage

Au cours d'un traitement prolongé avec le midazolam en unité de soins intensifs, une dépendance physique peut se développer. Par conséquent, un arrêt brutal du traitement pourra s'accompagner de symptômes de sevrage. Les symptômes suivants peuvent survenir : céphalées, myalgies, anxiété, tension, agitation, confusion, irritabilité, insomnie de rebond, changements d'humeur, hallucinations et convulsions. Le risque des symptômes de sevrage étant augmenté après arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement les doses.

Lorsque le midazolam est utilisé en prémédication, une surveillance appropriée du patient après administration est obligatoire, du fait de la variabilité interindividuelle et de la survenue possible de symptômes de surdosage.

Une prudence particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à des patients à haut risque :

adultes âgés de plus de 60 ans,

patients atteints de maladie chronique ou en mauvais état général, par exemple :

patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique,

patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique (les benzodiazépines peuvent précipiter ou exacerber une encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère) ou d'insuffisance cardiaque,

patients atteints de dénutrition sévère ou de déshydratation,

enfants, particulièrement ceux ayant une instabilité cardio-vasculaire.

Ces patients à haut risque nécessitent des posologies plus faibles (voir rubrique 4.2) et doivent être sous surveillance continue afin de détecter les premiers signes d'altération des fonctions vitales.

Comme avec tout médicament dépressur du SNC et/ou ayant des propriétés myorelaxantes, une attention particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à un patient atteint de myasthénie grave.

Tolérance

Des échappements thérapeutiques ont été rapportés lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs.

Dépendance

Lorsque le midazolam est utilisé en sédation prolongée en unité de soins intensifs, la survenue d'une dépendance physique au midazolam est à envisager.

Le risque de dépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. **Ce risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie (voir rubrique 4.8).**

Syndrome de sevrage

Au cours d'un traitement prolongé avec le midazolam en unité de soins intensifs, une dépendance physique peut se développer. Par conséquent, un arrêt brutal du traitement pourra s'accompagner de symptômes de sevrage. Les symptômes suivants peuvent survenir : céphalées, diarrhée, myalgies, anxiété extrême, tension, agitation, confusion, irritabilité, troubles du sommeil, changements d'humeur, hallucinations et convulsions.

Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : dépersonnalisation, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique. Le risque des symptômes de sevrage étant augmenté après arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement les doses.

Amnésie

Le midazolam entraîne une amnésie antérograde (cet effet est fréquemment souhaitable dans certaines situations telles que les chirurgies ou les procédures à visée diagnostique), sa durée est directement liée à la dose administrée. Une amnésie prolongée peut présenter des problèmes chez les patients ambulatoires, qui sont renvoyés chez eux après l'intervention. Après l'administration du midazolam par voie parentérale, les patients peuvent sortir de l'hôpital ou de la consultation uniquement s'ils sont accompagnés.

Réactions paradoxales

Les réactions paradoxales telles qu'agitation, mouvements involontaires (y compris convulsions toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, accès de colère, agressivité, excitation paroxystique et accès de violence, ont été rapportées avec le midazolam. Ces réactions peuvent apparaître avec des doses élevées et/ou lorsque l'injection est trop rapide. Ces réactions ont été plus fréquemment rapportées chez l'enfant et le sujet âgé.

Élimination retardée du midazolam

L'élimination du midazolam peut être modifiée chez les patients recevant des produits qui inhibent ou induisent le CYP3A4 (Cf. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

L'élimination du midazolam peut être également prolongée chez des patients ayant une insuffisance hépatique, un débit cardiaque bas et chez les nouveaux-nés (Cf. 5.2 Propriétés pharmacocinétiques chez les populations particulières).

Amnésie

Une amnésie antérograde peut se produire aux doses thérapeutiques, avec majoration du risque aux doses plus fortes (cet effet est fréquemment souhaitable dans certaines situations telles que les chirurgies ou les procédures à visée diagnostique), sa durée est directement liée à la dose administrée. Une amnésie prolongée peut présenter des problèmes chez les patients ambulatoires, qui sont renvoyés chez eux après l'intervention. Après l'administration du midazolam par voie parentérale, les patients peuvent sortir de l'hôpital ou de la consultation uniquement s'ils sont accompagnés.

Réactions paradoxales

Les réactions paradoxales telles qu'impatience, agitation, irritabilité, mouvements involontaires (y compris convulsions toniques/cloniques et tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, idées délirantes, colère, agressivité, anxiété, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets indésirables comportementaux, excitation paroxystique et accès de violence, ont été rapportées avec le midazolam. Ces réactions peuvent apparaître avec des doses élevées et/ou lorsque l'injection est trop rapide. Ces réactions ont été plus fréquemment rapportées chez l'enfant et le sujet âgé. Si ces manifestations se produisent, l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Modification de l'élimination du midazolam

L'élimination du midazolam peut être modifiée chez les patients recevant des produits qui inhibent ou induisent le CYP3A4 et il peut être nécessaire d'adapter la dose de midazolam en conséquence (voir rubrique 4.5).

L'élimination du midazolam peut être également prolongée chez des patients ayant une insuffisance hépatique, un débit cardiaque bas et chez les nouveau-nés (voir rubrique 5.2).

Apnée du sommeil

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

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de midazolam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que midazolam avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire midazolam en même temps que des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Prématurés et nouveaux-nés

Du fait d'un risque augmenté d'apnée, une extrême prudence est conseillée lors de la sédation des prématurés. Une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène est nécessaire.

Une injection rapide doit être évitée chez les nouveaux-nés.

Les nouveau-nés ont des fonctions organiques réduites et/ou immatures et sont également plus sensibles aux effets respiratoires importants et/ou prolongés du midazolam.

Des effets indésirables hémodynamiques ont été rapportés chez les enfants ayant une instabilité cardia-vasculaire ; une injection intraveineuse rapide (bolus) doit être évitée dans cette population.

Ce médicament contient 3,3 mg de sodium par ml de solution injectable : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

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

À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5)."

Prise concomitante d'alcool/Dépresseurs du SNC

L'association du midazolam et de l'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être évitée. Une telle association est susceptible d'accroître les effets cliniques du midazolam, pouvant comporter une sédation sévère susceptible de provoquer un coma ou le décès ou une dépression respiratoire cliniquement significative (voir rubrique 4.5).

Antécédents d'alcool ou de toxicomanie

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

Critères de sortie de l'hôpital

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

Population pédiatrique

Prématurés et nouveau-nés

Du fait d'un risque augmenté d'apnée, une extrême prudence est conseillée lors de la sédation des patients prématurés non intubés. Une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène est nécessaire.

Une injection rapide doit être évitée chez les nouveau-nés.

Les nouveau-nés ont des fonctions organiques réduites et/ou immatures et sont également plus sensibles aux effets respiratoires importants et/ou prolongés du midazolam.

Des effets indésirables hémodynamiques ont été rapportés chez les enfants ayant une instabilité cardio-vasculaire ; une injection intraveineuse rapide (bolus) doit être évitée dans cette population.

Enfants de moins de 6 mois

Dans cette population, le midazolam est uniquement indiqué dans la sédation en unité de soins intensifs. Les enfants de moins de six mois sont particulièrement exposés à une obstruction bronchique et à une hypoventilation. Par conséquent, une titration lente jusqu'à obtention de l'effet clinique ainsi qu'une surveillance attentive de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène sont essentielles (voir également rubrique « Prématurés et nouveau-nés » plus haut).

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

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

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme du midazolam est presque exclusivement réalisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP450).

Les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 (Cf 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), mais également d'autres substances actives (voir ci-dessous) peuvent conduire à une interaction médicamenteuse avec le midazolam.

Étant donné que le midazolam subit un effet de premier passage hépatique important, le midazolam administré par voie parentérale devrait théoriquement être moins affecté par des interactions métaboliques et les conséquences cliniquement significatives devraient être limitées.

+ Itraconazole, fluconazole et kétoconazole

L'administration concomitante de midazolam per os et de certains antifongiques azolés (itraconazole, fluconazole et kétoconazole) augmente de façon importante les concentrations plasmatiques du midazolam et prolonge sa demi-vie d'élimination, conduisant à une altération importante des résultats des tests évaluant la sédation. Les demi-vies d'élimination ont été augmentées approximativement de 3 à 8 heures.

Avec une dose unique en bolus de midazolam administrée pour une sédation de courte durée, l'effet du midazolam n'a pas été augmenté ni prolongé de façon cliniquement significative par l'itraconazole, en conséquence, une réduction de la posologie n'est pas nécessaire. Cependant l'administration de doses élevées ou des perfusions prolongées de midazolam à des patients recevant itraconazole, fluconazole et kétoconazole, par exemple en unité de soins intensifs, peuvent conduire à des effets hypnotiques prolongés, à un retard du réveil, et à une dépression respiratoire, nécessitant donc une adaptation posologique.

+ Vérapamil et diltiazem

Aucune étude in vivo d'interaction entre le midazolam par voie intraveineuse et le vérapamil ou le diltiazem n'est disponible.

Cependant, comme attendu, la pharmacocinétique du midazolam per os varie de façon cliniquement significative lorsqu'il est associé à ces inhibiteurs des canaux calciques, en particulier sont observés un quasi doublement de la demi-vie et du pic plasmatique conduisant à une réduction importante de la performance lors de tests évaluant la coordination et la fonction cognitive ainsi qu'une sédation profonde. Lorsque le midazolam est administré per os, une adaptation de la posologie est généralement recommandée.

Bien qu'aucune interaction cliniquement pertinente ne soit attendue lorsque le midazolam est utilisé en sédation de courte durée, la prudence doit être de rigueur si le midazolam par voie intraveineuse est administré en association au vérapamil ou au diltiazem.

Le métabolisme du midazolam est presque exclusivement réalisé métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450 (CYP450).

Les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A peuvent respectivement augmenter et diminuer les concentrations plasmatiques et, par conséquent, les effets du midazolam, ce qui nécessite une adaptation de la posologie.

Les interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP3A4 sont plus importantes quand le midazolam est administré par voie orale comparativement à la voie I.V. car le CYP3A4 est également présent dans les voies digestives supérieures. En effet, lors d'une administration par voie orale, la clairance systémique et la disponibilité sont toutes deux modifiées tandis que lors d'une administration par voie parentérale, seule la clairance systémique est modifiée.

Après une dose unique de midazolam I.V., la conséquence d'une inhibition du CYP3A4 sur l'effet clinique maximal est mineure, tandis que la durée de l'effet peut être prolongée. Cependant, après une administration prolongée de midazolam, l'amplitude et la durée de l'effet seront augmentées en cas d'inhibition du CYP3A4.

Aucune étude n'est disponible quant à l'effet d'une modulation du CYP3A4 sur la pharmacocinétique du midazolam après administration par voie rectale et voie intramusculaire. Ces interactions devraient être moins prononcées lors d'une administration par voie rectale comparativement à une administration par voie orale, en raison de l'absence de passage par le tractus digestif, tandis qu'après administration intramusculaire, les effets d'une modulation du CYP3A4 ne devraient pas être substantiellement différents de ceux observés avec le midazolam par voie intraveineuse.

Il est donc recommandé de surveiller attentivement les effets cliniques et les signes vitaux pendant l'administration du midazolam, en tenant compte du fait que ces effets peuvent être plus puissants et prolongés avec l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4, même administré une seule fois. L'administration de doses élevées ou de perfusions prolongées de midazolam chez des patients recevant de puissants inhibiteurs du CYP3A4, par exemple lors de soins intensifs, peut entraîner des effets hypnotiques durables, un retard de récupération et une dépression respiratoire nécessitant donc une adaptation de posologie.

En ce qui concerne l'induction, il faut tenir compte du fait que le processus d'induction nécessite plusieurs jours avant d'atteindre son effet maximum et met également plusieurs jours à se dissiper.

Contrairement à un traitement de plusieurs jours par un inducteur, il est attendu qu'un traitement à court terme entraîne moins d'interactions significatives avec le midazolam. Cependant pour les inducteurs puissants, une induction significative ne peut pas être exclue, même dans le cas d'un traitement à court terme.

Le midazolam ne modifierait pas la pharmacocinétique des autres médicaments.

Inhibiteurs du CYP3A

Antifongiques azolés

□ Le kétoconazole a augmenté de 5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie terminale. L'administration

+ Antibiotiques Macrolides : érythromycine et clarithromycine

L'administration concomitante de midazolam per os et d'érythromycine ou de clarithromycine augmente de façon significative l'aire sous la courbe (ASC) du midazolam, (approximativement d'un facteur 4) et fait plus que doubler la demi-vie d'élimination du midazolam selon l'étude considérée.

Des modifications importantes dans les tests psychomoteurs ont été observées et il est donc conseillé pour la voie orale, d'ajuster la posologie du midazolam du fait d'un retard significatif du réveil.

Avec une dose unique en bolus de midazolam administrée pour une sédation de courte durée, l'effet du midazolam n'a pas été augmenté ni prolongé de façon cliniquement significative par l'érythromycine, quoiqu'une diminution significative de la clairance plasmatique ait été rapportée. La prudence doit être de rigueur si le midazolam par voie intraveineuse est administré en association à l'érythromycine ou la clarithromycine. Il n'a pas été démontré d'interaction cliniquement significative avec le midazolam et les autres macrolides.

+ Cimétidine et ranitidine

L'administration concomitante de cimétidine (à une dose ≥ 800 mg/jour) et du midazolam par voie intraveineuse augmente légèrement la concentration plasmatique du midazolam à l'état d'équilibre, ce qui pourrait peut-être conduire à un retard de réveil, alors que la ranitidine n'a eu aucun effet.

La cimétidine et la ranitidine ne modifient pas la pharmacocinétique du midazolam per os. Ces données indiquent que le midazolam peut être administré sans adaptation posologique en association aux doses usuelles de cimétidine (400 mg/jour) et de ranitidine.

+ Saquinavir

L'administration concomitante d'une dose unique de midazolam de 0,05 mg/kg en I.V. 3 à 5 jours après l'administration de saquinavir (1 200 mg trois fois par jour) chez 12 volontaires sains a diminué la clairance du midazolam de 56 % et augmenté la demi-vie d'élimination de 4,1 à 9,5 h. Seuls les effets subjectifs du midazolam (échelles visuelles analogiques avec l'item « effet global du produit ») étaient intensifiés par le saquinavir.

En conséquence, une dose unique de midazolam en bolus peut être donnée avec le saquinavir. Cependant, dans le cas d'une perfusion prolongée du midazolam, une réduction de la dose totale est recommandée afin d'éviter un retard de réveil (cf 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

+ Autres anti-protéases : ritonavir, indinavir, nelfinavir et amprenavir

Aucune étude d'interactions in vivo n'est disponible avec le midazolam I.V. et les autres inhibiteurs de protéase. En tenant compte du fait que le saquinavir a le potentiel

concomitante de midazolam par voie parentérale et de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A, doit se faire dans une unité de soins intensifs ou dans un lieu permettant une étroite surveillance et une prise en charge médicale adéquate en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Une administration fractionnée ainsi qu'une adaptation de la posologie doivent être envisagées, notamment si plusieurs doses intraveineuses de midazolam sont administrées. La même recommandation peut également s'appliquer à d'autres antifongiques azolés (voir ci-dessous), car une augmentation de l'effet sédatif du midazolam, bien que moindre, a été décrite.

□ Le voriconazole a augmenté de 3 - 4 fois l'exposition au midazolam intraveineux et a augmenté d'environ 3 fois sa demi-vie d'élimination.

□ Le fluconazole et l'itraconazole ont augmenté de 2 à 3 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et ont augmenté sa demi-vie terminale de respectivement 1,5 fois et 2,4 fois.

□ Le posaconazole a quasiment doublé les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux.

□ L'exposition au midazolam administré par voie orale sera considérablement plus élevée que celles ci-dessus mentionnées, notamment avec le kétoconazole, l'itraconazole et le voriconazole.

Les ampoules de midazolam ne sont pas indiquées pour une administration par voie orale.

Antibiotiques macrolides

□ L'érythromycine a augmenté de 1,6 à 2 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et a augmenté de 1,5 à 1,8 fois sa demi-vie terminale.

□ La clarithromycine a augmenté de 2,5 fois les concentrations plasmatiques du midazolam et a augmenté de 1,5 à 2 fois sa demi-vie terminale.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

□ La téli-thromycine a augmenté de 6 fois les taux plasmatiques du midazolam oral.

□ Roxithromycine : aucune information n'est disponible concernant l'administration concomitante de la roxithromycine et du midazolam intraveineux. Le faible effet observé sur la demi-vie terminale du midazolam administré par voie orale sous forme de comprimés (augmentation de 30 %) indique que l'effet de la roxithromycine sur le midazolam intraveineux devrait être mineur.

Anesthésiques intraveineux

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

Inhibiteurs de la protéase

□ Saquinavir et autres inhibiteurs de la protéase : l'administration concomitante du midazolam avec un inhibiteur de la protéase peut entraîner une augmentation importante de la concentration du midazolam. Après administration concomitante de lopinavir (renforcé par le ritonavir) et du midazolam, les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux ont augmenté de 5,4 fois et la demi-vie terminale a augmenté de façon similaire. En cas

d'inhibition du CYP3A4 le plus faible de tous les inhibiteurs de protéase, la dose de midazolam devrait être systématiquement réduite lors des perfusions prolongées, lorsqu'il est administré en association avec les inhibiteurs de protéase autres que le saquinavir.

+ Dépresseurs du système nerveux central

Les autres agents sédatifs peuvent potentialiser les effets du midazolam.

Les classes pharmacologiques dépresseurs du système nerveux central comportent les morphiniques (lorsqu'ils sont utilisés comme analgésiques, antitussifs ou traitements de substitution), les antipsychotiques, les autres benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques, le phénobarbital, les antidépresseurs sédatifs, les antihistaminiques et les antihypertenseurs centraux.

L'effet sédatif additionnel doit être pris en compte lorsque le midazolam est associé à d'autres agents sédatifs.

De plus, une augmentation de la dépression respiratoire doit être particulièrement surveillée en cas de traitement concomitant avec les morphiniques, le phénobarbital ou les benzodiazépines.

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

Autres interactions

L'administration I.V. de midazolam diminue la concentration alvéolaire minimum (CAM/MAC) des agents anesthésiques halogénés volatils.

d'administration concomitante du midazolam et d'un inhibiteur de la protéase, le traitement doit être administré comme décrit plus haut pour le kétoconazole.

Inhibiteurs de la protéase du VHC

□ Le boceprevir et le telaprevir réduisent la clairance du midazolam. Cet effet a entraîné une augmentation de 3,4 fois de l'ASC du midazolam après administration I.V. et prolongé de 4 fois sa demi-vie d'élimination.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

□ Sur la base des données concernant d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les concentrations plasmatiques du midazolam administré par voie orale devraient significativement augmenter en cas d'administration concomitante. Aucune antiprotéase ne doit donc être administrée en association avec le midazolam par voie orale.

Inhibiteurs calciques

□ Diltiazem : une dose unique de diltiazem administrée à des patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien a augmenté d'environ 25 % les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux et de 43 % sa demi-vie terminale. C'est moins que l'augmentation de 4 fois observée après administration orale du midazolam Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

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

Médicaments divers/Préparations d'herboristerie

□ L'atorvastatine a augmenté de 1,4 fois les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux comparativement au groupe contrôle.

□ Le fentanyl intraveineux est un faible inhibiteur de l'élimination du midazolam : il a augmenté de 1,5 fois l'ASC et la demi-vie du midazolam I.V.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

□ La néfazodone a augmenté de 4,6 fois les concentrations plasmatiques du midazolam oral et a augmenté de 1,6 fois sa demi-vie terminale.

□ L'aprepitant a augmenté de façon dose-dépendante les concentrations plasmatiques du midazolam oral. Les concentrations plasmatiques ont augmenté de 3,3 fois après 80 mg/jour et sa demi-vie terminale a augmenté d'environ 2 fois.

Inducteurs du CYP3A

□ La rifampicine administrée à raison de 600 mg une fois par jour pendant 7 jours a diminué d'environ 60% les concentrations plasmatiques du midazolam intraveineux. La demi-vie terminale a diminué d'environ 50-60%.

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

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

□ La rifampicine a diminué de 96 % les concentrations plasmatiques du midazolam oral chez des volontaires sains avec une disparition presque totale des effets psychomoteurs du midazolam.

□ Carbamazépine/phénytoïne : une administration réitérée de carbamazépine ou de phénytoïne a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques du midazolam oral allant jusqu'à 90 %, ainsi qu'une diminution de 60 % de la demi-vie terminale.

□ La très forte induction du CYP3A4 observée après l'administration de mitotane ou d'enzalutamide a entraîné une diminution importante et durable des taux de midazolam chez les patients atteints de cancer. L'ASC du midazolam administré par voie orale a été réduite respectivement à 5 % et 14 % des valeurs normales.

□ Le clobazam et l'éfavirenz sont de faibles inducteurs du métabolisme du midazolam et ils réduisent d'environ 30 % l'ASC de la molécule mère. Cela entraîne une augmentation de 4-5 fois du rapport métabolite actif (α -hydroxymidazolam) sur la molécule mère, mais la pertinence clinique de cette augmentation n'est pas connue.

□ Le vemurafenib module les isoenzymes CYP et inhibe légèrement le CYP3A4 : l'administration répétée a entraîné une diminution moyenne de 32 % de l'exposition au midazolam oral (jusqu'à 80 % chez certaines personnes).

Préparations d'herboristerie et aliments

□ Le millepertuis a diminué les concentrations plasmatiques du midazolam d'environ 30 - 40 % et sa demi-vie terminale d'environ 15 - 17 %. L'effet d'induction du CYP3A4 peut varier en fonction de l'extrait de millepertuis considéré.

Informations supplémentaires obtenues avec le midazolam par voie orale

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

Déplacement aigu des protéines

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

Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

+ Opioides

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que le midazolam avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépressif cumulatif sur le système nerveux

central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

	L'administration concomitante du midazolam avec d'autres sédatifs/hypnotiques et dé- presseurs du SNC, dont l'alcool, peut entraîner un accroissement de la sédation et de la dépression cardiorespiratoire. Exemples : antipsychotiques, autres benzodiazépines administrées à titre d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, barbituriques, propofol, kétamine, étomidate ; antidépresseurs sédatifs, anciens antihistaminiques et antihypertenseurs d'action centrale. L'alcool peut majorer de façon importante l'effet sédatif du midazolam. L'absorption d'al- cool doit être strictement évitée en cas d'administration de midazolam (voir rubrique 4.4). Le midazolam diminue la concentration alvéolaire minimum (CAM/MAC) des anesthé- siques inhalés (Suppression de l'ancien texte à partir de + Itraconazole, fluconazole et kétoconazole)
4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les données disponibles sur le midazolam sont insuffisantes pour évaluer sa sécurité d'emploi chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet térato- gène, mais comme les autres benzodiazépines, un effet foetotoxique a été observé. Il n'y a pas de données disponibles sur des grossesses exposées au cours des deux premiers trimestres. Il a été rapporté que l'administration de doses élevées de midazolam pendant le dernier trimestre de la grossesse, au cours du travail ou lors de l'induction d'une anesthésie pour césarienne, peut produire des effets indésirables pour la mère ou le fœtus (risque d'inha- lation pour la mère, irrégularité du rythme cardiaque fœtal, hypotonie, faible succion, hy- pothémie et détresse respiratoire du nouveau-né). De plus, les enfants nés de mères ayant reçu un traitement au long cours par des benzo- diazépines en fin de grossesse peuvent présenter une dépendance physique et des symp- tômes de sevrage dans la période post-natale. En conséquence, à moins d'une absolue nécessité, le midazolam ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Il est préférable d'éviter de l'utiliser pour les césariennes. En cas d'administration du midazolam, pour des raisons chirurgicales, en fin de gros- sesse, le risque pour le nouveau-né doit être pris en considération.	4.6. Grossesse et allaitement Grossesse De nombreuses données issues d'étude de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000. En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme car- diaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégna- tion tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi- vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syn- drome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue. Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de midazolam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de prescription de midazolam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

Allaitement Le midazolam passe en faible quantité dans le lait maternel. Les mères qui allaitent doivent être informées de la nécessité de suspendre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent une administration du midazolam.	En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par midazolam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits. Allaitement Le midazolam passe en faible quantité dans le lait maternel. Les mères qui allaitent doivent être informées de la nécessité de suspendre l'allaitement pendant les 24 heures qui suivent une administration du midazolam. Fertilité Sans objet.		
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines La sédation, l'amnésie, l'altération de l'attention et de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Avant l'administration du midazolam, le patient doit être averti de ne pas conduire un véhicule ou d'utiliser une machine avant d'être complètement rétabli. Le médecin doit décider du moment où ces activités peuvent être reprises. Il est recommandé que le patient soit accompagné lorsqu'il retourne chez lui après qu'il ait été autorisé à quitter l'hôpital.	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines La sédation, l'amnésie, l'altération de l'attention et de la fonction musculaire peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Avant l'administration du midazolam, en cas de sédation vigile ou d'anesthésie, le patient doit être averti de ne pas conduire un véhicule ou d'utiliser une machine avant d'être complètement rétabli. Le médecin doit décider du moment où ces activités peuvent être reprises. Il est recommandé que le patient soit accompagné lorsqu'il retourne chez lui après qu'il ait été autorisé à quitter l'hôpital. En cas de durée de sommeil insuffisante ou de consommation d'alcool, la probabilité d'altération de la vigilance peut être augmentée.		
4.8 Effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés (très rarement) lors de l'administration du midazolam : Troubles de la peau et des phanères : rash cutané, urticaire, prurit. Troubles du système nerveux central et périphérique et troubles psychiatriques : somnolence et sédation prolongée, diminution de la vigilance, confusion, euphorie, hallucinations, fatigue, céphalée, vertiges, ataxie, sédation post-opératoire, amnésie antérograde. La durée de ces effets est directement liée à la dose administrée. L'amnésie antérograde peut encore être présente à la fin de la procédure, et dans des cas isolés, une amnésie prolongée a été rapportée. Des réactions paradoxales, telles que agitation, mouvements involontaires (incluant des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires), hyperactivité, hostilité, accès de colère, agressivité, excitation paroxystique et accès de violence ont été rapportées, particulièrement chez les enfants et les sujets âgés. Les convulsions ont été rapportées plus fréquemment chez les prématurés et les nouveau-nés.	4.8 Effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles) lors de l'administration du midazolam : Très fréquent : $\geq 1/10$; Fréquent : $\geq 1/100$ to $< 1/10$; Peu fréquent : $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$; Rare : $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$; Très rare : $< 1/10,000$; Fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) <table border="1"> <tr> <td data-bbox="1137 1315 1464 1439"> Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée </td><td data-bbox="1473 1315 2058 1439"> Hypersensibilité, angio-oedème, choc anaphylactique. </td></tr> </table>	Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angio-oedème, choc anaphylactique.
Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, angio-oedème, choc anaphylactique.		

L'utilisation du midazolam, même aux doses thérapeutiques, peut entraîner une dépendance physique, après une administration I.V. prolongée. L'arrêt brutal peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage et notamment des convulsions.

Troubles du système gastro-intestinal : nausée, vomissement, hoquet, constipation, sécheresse de la bouche.

Troubles cardio-respiratoires : effets indésirables cardio-respiratoires sévères : dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire et/ou cardiaque, hypotension, troubles du rythme cardiaque, vasodilatation, dyspnée, spasme laryngé.

Les incidents menaçant le pronostic vital sont plus fréquents chez les adultes de plus de 60 ans et chez les personnes ayant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, particulièrement lorsque l'injection est réalisée trop rapidement ou lorsqu'une dose élevée est administrée (cf 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Organisme dans son ensemble – troubles généraux : réactions d'hypersensibilité généralisée : réactions cutanées, réactions cardio-vasculaires, bronchospasme, choc anaphylactique.

Troubles au point d'injection : érythème et douleur au point d'injection, thrombophlébite, thrombose.

Affections psychiatriques Fréquence indéterminée	état confusionnel, désorientation, troubles émotionnels et de l'humeur Agitation*, hostilité*, colère*, agressivité*, excitation*. Dépendance physique au médicament et syndrome de sevrage Abus
Affections du système nerveux Fréquence indéterminée	Mouvements involontaires (incluant des mouvements toniques/cloniques et des tremblements musculaires*, hyperactivité* Sédation prolongée et sédation post-opératoire, diminution de la vigilance, somnolence, céphalée, étourdissements, ataxie, amnésie antérograde**, La durée de ces effets est directement liée à la dose administrée Des convulsions ont été rapportées chez des prématurés et des nouveau-nés. L'arrêt du médicament peut s'accompagner de convulsions.
Affections cardiaques Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, bradycardie, syndrome de Kounis****
Affections vasculaires Fréquence indéterminée	Hypotension, vasodilatation, thrombophlébite, thromboses
Affections respiratoires Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, apnée, arrêt respiratoire, dyspnée, spasme laryngé et hoquet
Affections gastro-intestinales Fréquence indéterminée	Nausées, vomissements, constipation, sécheresse buccale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquence indéterminée	Eruption cutanée, urticaire, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, érythème et douleur au point d'injection

Fréquence indéterminée	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chutes, fractures***
Fréquence indéterminée	
Caractéristiques socio-environnementales Fréquence indéterminée	Agressions

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

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

*** : Le risque de chutes et de fractures augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

**** : En particulier après administration parentérale.

Dépendance : L'utilisation du midazolam, même aux doses thérapeutiques, peut entraîner une dépendance physique. Après une administration I.V. prolongée, l'arrêt notamment brutal du midazolam peut s'accompagner d'un syndrome de sevrage et notamment de convulsions (voir rubrique 4.4).

Des événements indésirables cardiorespiratoires sévères sont survenus. Les incidents menaçant le pronostic vital sont plus fréquents chez les adultes de plus de 60 ans et chez les personnes ayant une insuffisance respiratoire préexistante ou une insuffisance cardiaque, particulièrement lorsque l'injection est réalisée trop rapidement ou lorsqu'une dose élevée est administrée (voir rubrique 4.4). [...]

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage sont principalement une intensification des effets pharmacologiques : somnolence, confusion mentale, léthargie et relaxation musculaire ou excitation paradoxale. Les symptômes plus graves seraient aréflexie, hypotension, dépression cardio-respiratoire, apnée et coma.

4.9 Surdosage

Symptômes

Comme toutes les autres benzodiazépines, le midazolam induit fréquemment une somnolence, une ataxie, une dysarthrie et un nystagmus. Un surdosage en midazolam engage rarement le pronostic vital si ce produit est pris seul, mais un surdosage peut provoquer une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et dans de rares cas un coma. S'il survient, le coma est habituellement d'une durée de quelques heures, mais peut être plus long et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints d'une affection respiratoire.

Traitement

Dans la plupart des cas, seule la surveillance des fonctions vitales est requise. Dans la prise en charge d'un surdosage, une attention particulière, en unité de soins intensifs, doit être accordée aux fonctions respiratoire et cardio-vasculaire. L'utilisation de l'antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil, est indiquée dans les cas d'intoxications sévères avec coma ou détresse respiratoire. Une prudence particulière doit être observée lors de l'utilisation du flumazénil dans les cas de surdosage mixte chez les patients épileptiques traités par benzodiazépines. Le flumazénil ne doit pas être utilisé chez les patients traités par des antidépresseurs tricycliques, des médicaments épileptogènes ou des patients ayant des anomalies de l'ECG (allongement des segments QRS ou QT).

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, dont l'alcool.

Traitement

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

Lorsque le midazolam a été pris par voie orale, une absorption supplémentaire devra être prévenue au moyen d'une méthode appropriée, par exemple par un traitement avec du charbon activé dans les 1 à 2 heures. En cas d'administration de charbon activé, une protection des voies aériennes est impérative chez les patients somnolents. Un lavage gastrique peut être envisagé en cas d'ingestion mixte, mais n'est pas une mesure de routine.

Si la dépression du SNC est sévère, envisager l'administration de flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.

Ce traitement doit être uniquement administré sous étroite surveillance. La demi-vie du flumazénil est courte (environ une heure), ce qui nécessite une surveillance après la disparition de l'effet de ce produit. Le flumazénil doit être administré avec une extrême prudence en présence de médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter le résumé des caractéristiques du produit du flumazénil pour des informations supplémentaires relatives à une utilisation correcte de ce produit.